

# **Klinische Bedeutung der Sentinel- Lymphknotenmarkierung bei der radikalen retropubischen Prostatektomie**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Felicitas Grünbeck, geb. Hesse

geboren am 4. Dezember 1983 in Leinefelde

Jena 2011

#### Gutachter

1. Prof. Dr. med. Heiko Wunderlich, Jena
2. Prof. Dr. med. Thomas Steiner, Erfurt
3. PD Dr. med. Volker Janitzky, Pirna

Tag der öffentlichen Verteidigung: 6. März 2012



Ich möchte diese Arbeit meinem Ehemann und meinen Eltern widmen, die mich in allen meinen Bemühungen stets unterstützt und so einen wesentlichen Anteil zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.



## Abkürzungsverzeichnis

CT	Computertomographie
c / p TNM	klinisches / pathologisches TNM-Stadium
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DRU	digital-rektale Untersuchung
G	Grading, Differenzierungsgrad des Karzinoms
GS	Gleason-Score
HE	Hämatoxilin-Eosin
L	Befall des Lymphgefäßsystem
LK	Lymphknoten
M	Fernmetastasen
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Lymphknotenstatus
Pn	perineurale Invasion
PSA	prostata-spezifisches Antigen
R	Resektionsrand (Schnitttrand)
SNL	englisch „sentinel lymph node“ steht für Sentinel-Lymphknoten
T	Tumorkategorie
TRUS	transrektaler Ultraschall
UICC	Union internationale contre le cancer
USPIO	ultrasmall superparamagnetic iron oxide
V	Einbruch in das Venensystem

# Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	1
2	Einleitung	3
3	Zielstellung	11
4	Methodik	12
4.1	Der Studienaufbau	12
4.1.1	Versuchsprotokoll	12
4.1.2	Präoperative Markierung	12
4.1.3	Chirurgische Therapie	13
4.1.4	Intraoperative Darstellung	14
4.1.5	Histologische Auswertung	15
4.2	Einschlusskriterien	16
4.3	Ausschlusskriterien	17
4.4	Auswertung	17
5	Ergebnisse	20
5.1	Zusammensetzung	20
5.2	Altersverteilung	20
5.3	Verweildauer	21
5.4	Neoadjuvante Hormontherapie	22
5.5	PSA-Wert	23
5.6	Gleason-Score präoperativ	24
5.7	Bezug auf die Partin-Tafeln	26
5.8	Gleason-Score postoperativ	28

5.9	Vergleich Gleason-Score	29
5.10	Grading	34
5.11	T-Kategorie	35
5.12	N-Stadium	36
5.13	Metastasierungsregion	45
5.14	Tumorbefallener Schnitttrand	49
6	Diskussion	52
7	Schlussfolgerungen	68
8	Literaturverzeichnis	70
9	Anhang	82



## 1 Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom stellt eine häufige Erkrankung insbesondere bei Patienten höheren Lebensalters dar. Dafür hat sich mittlerweile eine differenzierte stadiengerechte multimodale Therapie etabliert. Um die Sentinellymphadenektomie hinsichtlich ihrer onkologischen Wertigkeit genauer zu untersuchen, wurden zu diesem Zweck zwei räumlich und organisatorisch voneinander getrennte Abteilungen ausgewählt. Es handelt sich dabei um die Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums und die Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena. Dabei wurden folgende Ziele priorisiert: die topografische Verteilung der Sentinel-Lymphknoten im und außerhalb des Standardlymphadenektomiegebietes, die klinische Bedeutung histologisch tumorfreier Sentinel-Lymphknoten auf übrige Lymphknoten, der Nutzen der Sentinellymphadenektomie und nicht zuletzt der Sensitivitäts- und Spezifitätsvergleich der Sentinel-Markierung im Vergleich zur Partin-Tafel. Zudem sollte geklärt werden ob die geografisch unterschiedliche Zusammensetzung des Patientenkollektivs das Studienergebnis beeinflusst.

Um dies untersuchen zu können und für eine Vergleichbarkeit der Studienergebnisse zu sorgen, wurden an zwei unabhängigen urologischen Zentren insgesamt 403 Patienten, welche an Prostatakarzinom erkrankt waren, innerhalb eines Vier-Jahres-Zeitraumes ab 2007 untersucht. Dabei wurden die Patienten vor radikaler Prostatektomie durch eine standardisierte Sentinelmarkierung behandelt. Anschließend wurden verschiedene Parameter wie das histologische Ergebnis, Laborparameter und operative Resektionsausmaße zwischen den beiden Zentren beurteilt und verglichen.

Das durchschnittliche Erkrankungsalter der Patienten in der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums lag bei 66,4 Jahren mit einer mittleren Verweildauer von 16,6 Tagen. An der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena war das mittlere Durchschnittsalter 65,6 Jahre mit einer mittleren Verweildauer von 13,5 Tagen. An beiden Kliniken war bei den meisten Patienten das Tumorstadium pT2c und ein mittelgradig differenziertes Grading (G2) nachgewiesen worden. Die Verteilung der PSA-Blutspiegelwerte war an beiden Zentren vergleichbar. Der postoperative Gleason-Score hatte in der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums einen Hauptpatientenanteil mit Gleason-Score 7. In der Klinik und Poliklinik für Urologie am Uni-

versitätsklinikum Jena lag dieser Hauptanteil bei Gleason-Score 5 und 6. An beiden urologischen Zentren wiesen etwa 9% aller Patienten tumorbefallene Lymphknoten auf. Aus dem gesamten Patientenkollektiv von 403 Patienten wären bei 10 von 38 metastasierten Tumoren durch eine alleinige Standardlymphadenektomie nicht alle tumorbefallenen Lymphknoten diagnostiziert und entfernt worden. Bei der Hälfte dieser Patienten wurden die Sentinel-Lymphknoten und die restlichen Lymphknoten im Standarddissektionsgebiet als tumorfrei bewertet, dennoch waren identifizierte Sentinel-Lymphknoten außerhalb des Standardgebietes tumorbefallen. Bei den anderen fünf wurden inner- und außerhalb des Standarddissektionsgebietes tumorbefallene Sentinel-Lymphknoten und nicht markierte Lymphknoten entfernt. Dies bestätigt den onkologischen Nutzen dieser Methode. Allerdings sind auch bei Patienten mit histologisch tumorfreien Sentinel-Lymphknoten Lymphknotenmetastasen nachgewiesen worden. Von einem Patienten abgesehen hatten alle diese Patienten einen auf über 10 µg/l erhöhten PSA-Wert und einen präoperativen Gleason-Score ab 5. Die identifizierten Sentinel-Lymphknoten, welche außerhalb des Standarddissektionsgebietes entfernt worden waren, befanden sich entlang der Arteria iliaca communis und externa sowie paravesikal.

Gerade bei einem erhöhten PSA-Wert über 10 µg/l und einem Gleason-Score ab 5 sollte daher präoperativ eine Sentinelmarkierung erfolgen, um dem Patienten die Möglichkeit auf eine genaue Bestimmung des Tumorstadiums und somit eine anschließende adjuvante Therapie zu ermöglichen. Die Partin-Tafeln unterschätzen teilweise die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Lymphknotenmetastasen. Durch die Sentinelnodetechnik kann so der kurative Therapieansatz optimiert werden. Tumorfreie Sentinel-Lymphknoten im Standardgebiet sind nicht mit nachfolgenden tumorfreien Lymphknoten gleich zu setzen. Des Weiteren wurde der präoperativ bestimmte Gleason-Score im Vergleich zum postoperativ bestimmten überwiegend zu niedrig bewertet. Dies scheint ein Hinweis darauf, dass der Gleason-Score gerade in der Phase der Entscheidungsfindung über das onkologische Vorgehen als alleiniger Parameter für ein sinnvolles Staging ungeeignet ist. Somit scheint es sinnvoller eine Standarddissektion und eine Sentinellymphadenektomie bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom durchzuführen.

## 2 Einleitung

Das Prostatakarzinom ist eine maligne Erkrankung, die insbesondere Patienten höheren Lebensalters betrifft. Die Krankenkassen fördern für Männer ab dem 45. Lebensjahr die jährliche Vorsorgeuntersuchung zur Früherkennung des Prostatakarzinoms. Im Rahmen dieser sekundären Prävention wird die digital-rektale Untersuchung (DRU), die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) und der transrektale Ultraschall (TRUS) favorisiert, da hier kostengünstig eine hohe Sensitivität und Spezifität erreicht werden kann. Bei positivem Screeningergebnis erfolgt die Stanzbiopsie zur histologischen Bestätigung. Einige Autoren meinen, dass die Diagnose des primären Prostatakarzinoms durch die zuvor genannten Methoden eher einen Zufallsbefund darstellt. Durch innovative Ultraschalltechniken, u.a. durch die 3-D- und 4-D-Sonographie, im Vergleich zum TRUS-Standard werden zusätzliche Vorteile erwartet. Ergänzend wird durch bestimmte MRT-Techniken bei Patienten mit persistierenden PSA-Erhöhungen und tumorfreien TRUS-Biopsien die MRT-geführte Biopsie favorisiert (Pinto et al. 2011). Durch Präventionsstrategien, welche u.a. die PSA-Wert-Bestimmung vorsieht, und deren Implementierung und Akzeptanz in der Bevölkerung werden viele Tumore der Prostata in einem frühen, organbegrenzten Stadium erkannt und sind somit einem kurativen Therapieansatz zugänglich (Chodak 2006, Galli et al. 2006, Horwich et al. 2002). Daher konnte in den vergangenen Jahren eine differenzierte stadiengerechte multimodale Therapie etabliert werden. Als primäre kurative Therapieoptionen sieht die neue S3-Leitlinie Prostatakarzinom in Abhängigkeit aller Faktoren folgende Optionen vor (Deutsche Gesellschaft für Urologie 2009):

- die radikale Prostatektomie
- die perkutane Strahlentherapie
- die Brachytherapie
- die primäre Hormontherapie
- „watchfull waiting“-Strategie bzw. „wait and see“
- „active surveillance“, bei der eine halbjährliche PSA-Bestimmung, digital-rektale Untersuchung sowie die jährliche Prostatabiopsie erfolgt und im Falle eines Tumorprogresses eine kurative Therapie eingeleitet wird.

Ein essenzieller Faktor für die Entwicklung dieser Therapieformen ist das Wissen um die Pathologie der Tumorausbreitung. Durch das überwiegend anatomiekorrekte lymphogene Ausbreitungsmuster wurden diesbezüglich Strategien entwickelt und durch neue Erkenntnisse kontinuierlich verfeinert, um so mit möglichst geringer Radikalität den größtmöglichen Vorteil für den Patienten zu erreichen. Zwangsläufig richtet sich die Planung der Tumorthherapie demnach auf mögliche Lymphknotenmetastasen und die Resektion des Primärtumors im Gesunden aus. Nur in seltenen Einzelfällen wurde auch ein Überspringen von Lymphknotenstationen beobachtet. Die lymphonodalen Metastasen treten daher regelhaft in den topografisch nächstgelegenen, den Primärtumor drainierenden Lymphknoten auf (Hermanek 2000). Diese erste Lymphknotenstation wird als Wächterlymphknoten (Sentinel-Lymphknoten) bezeichnet, was erstmals Ende der 1970er Jahre (Cabanas 1977) durch lymphangiographische Untersuchung bei Patienten mit Peniskarzinom inauguriert wurde. Anschließend wurde das Konzept auf andere Karzinomerkrankungen übertragen. Anfänglich wurden die Lymphknotenstationen intraoperativ noch mit Patentblau identifiziert. Heute dagegen werden radioaktiv markierte Kolloide und Gammasonden zur intraoperativen Detektion eingesetzt. Je nach Entstehungsort des Krebses wurde eine uni- oder multidirektionale Lymphdrainage beschrieben. Hermanek konnte zeigen, dass viele Karzinome lange Zeit auf das Entstehungsorgan begrenzt bleiben und sich anschließend in die regionalen Lymphknoten und danach in andere Organe metastasieren. Jedoch beschreibt er auch sogenannte Skip-Metastasen, welche den primären Lymphknoten überspringen und in einem weiter entfernten, nachgeschalteten Lymphknoten anwachsen. Jedoch ist dieses Phänomen äußerst selten. Beim Prostatakarzinom ist das Konzept der Identifikation und Analyse der Sentinel-Lymphknoten von zunehmender Bedeutung (Hermanek 2000). Allerdings entwickeln sich abhängig vom Tumorstaging in der operativen Therapie immer wieder viel diskutierte Methoden, deren Nutzen unterschiedlich bewertet wird. Eines dieser Verfahren ist die radioaktive Sentinelmarkierung der Lymphknoten, mit der ähnlich wie beim Mammakarzinom (Krag et al. 1993), Peniskarzinom (Kroon et al. 2005) oder malignen Melanom (Morton et al. 1992) die befundadaptierte individuelle Lymphknotendissektion erfolgen kann. Denn gerade die Lymphknotendissektion ist eine ausschlaggebende Prozedur, die wesentlich für die Morbidität verantwortlich ist, allerdings ist deren on-

kologischer Nutzen umstritten. Im Jahr 1998 wurde in Augsburg begonnen, das Konzept des Wächterlymphknotens auch auf das Prostatakarzinom zu übertragen (Wawroschek et al. 1999). Mittlerweile ist dies eine weit verbreitete Strategie.

Aus dem postoperativ bestimmten Lymphknotenstatus ergeben sich weiterführende Konsequenzen. In der Literatur sind beim klinisch lokalisierten Prostatakarzinom in 2 bis 57% der Fälle Lymphknotenmetastasen beschrieben (Bruce et al. 1977, Campbell et al. 1995, Donohue et al. 1982). Bei lymphogener Metastasierung ist eine adjuvante Therapie indiziert, um die optimale Überlebenschance für den Patienten zu erzielen. Eine Ausräumung aller möglichen Lymphknoten wäre mit einer erheblichen Morbidität verbunden (McDowell et al. 1990). Somit ist es sinnvoll in Abwägung des Nutzens und der Inkaufnahme der therapiebedingten Morbidität eine Lymphknotendissektion zum Staging durchzuführen und abhängig vom Invasivitätsgrad der primären Lymphdrainagestationen die weitere Radikalität individuell mit reduzierterem oder erweitertem Ausmaß zu planen und durchzuführen.

Man unterscheidet vier Manifestationstypen des Prostatakarzinoms:

- Das klinisch manifeste Prostatakarzinom ist ein suspekter rektaler Tastbefund und/oder erhöhter PSA-Wert. In den meisten Fällen hat der Patient klinisch zu diesem Zeitpunkt noch keine Symptome.
- Das latente Prostatakarzinom (klinisch inapparentes Karzinom) wird post mortem diagnostiziert. In einer Autopsiestudie konnte bei 40-jährigen Männern in 10%, bei 60-jährigen in 20%, bei 70-jährigen in 37% und bei über 80-jährigen Männern in 59% ein Prostatakarzinom nachgewiesen werden (Waterbor und Bueschen 1995).
- Das inzidentelle Prostatakarzinom wird als Zufallsbefund ohne einen klinischen Verdacht im Rahmen der Operation wegen benigner Prostatahyperplasie gefunden. Dabei ist der rektale Palpationsbefund regelrecht und der PSA-Wert liegt im Normbereich.
- Das okkulte Prostatakarzinom wird erst entdeckt, nachdem es Spätsymptomen verursacht hat. Meistens wurden die Patienten durch Metastasen primär unbekannter Ursache symptomatisch, und erst die Primärtumorsuche erbrachte die eigentliche Diagnose.

Zwei Drittel aller Prostatakarzinome entstehen in der peripheren Zone, ein Viertel in der Übergangszone und nur ein verbleibender geringer Prozentsatz in der zentralen Zone der Prostata. Daher ist zu Beginn der malignen Erkrankung nur selten eine klinische Beschwerdesymptomatik nachvollziehbar (Miller et al. 2003, Sperandeo et al. 2003). Erst bei Fortschreiten der Erkrankung kommt es zu einer obstruktiven Symptomatik der Urethra (Maurer et al. 2007, Miller et al. 2003). Eine Hämaturie gehört eher nicht zu den Leitsymptomen des fortgeschrittenen Krebsleidens der Prostata (Mohr et al. 1987). Die histologische Einteilung der Prostatakarzinome entstammt der WHO-Klassifikation (Mostofi et al. 1980). Dabei wird vor allem in Adenokarzinome mit verschiedenen Wuchsformen unterschieden. Die Ausbreitung wird wie folgt beschrieben (Klassifikation des Prostatakarzinoms nach der TNM-Klassifikation, Wittekind und Meyer 2010):

- T     Primärtumor
- TX    Primärtumor nicht beurteilbar oder positive Zytologie
- T0    kein Anhalt für Primärtumor
- T1    inzidentelles Prostatakarzinom (transurethrales Resektat, Adenomenukleation), weder tastbar noch mit bildgebenden Verfahren erkennbar
- T1a    inzidentelles Karzinom, in 5% oder weniger des Resektionsmaterials
- T1b    inzidentelles Karzinom, in mehr als 5% des Resektionsmaterials
- T1c    bioptisch gesicherter Tumor in einem oder beiden Prostatalappen, der weder palpatorisch noch in der Bildgebung auffällig geworden ist
- T2    organbegrenztes Prostatakarzinom
- T2a    Tumor befällt die Hälfte eines Lappens oder weniger
- T2b    Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens
- T2c    Tumor befällt beide Lappen

- T3 kapselüberschreitendes Prostatakarzinom
  - T3a extrakapsuläres Wachstum (ein- oder beidseitig)
  - T3b Tumor infiltriert Samenblase(n)
- T4 Tumor ist fixiert oder infiltriert Nachbarstrukturen, die bei T3 nicht genannt sind, z. B. Blasen Hals und (oder) externen Sphinkter und (oder) Rektum und (oder) Levatormuskel und (oder) ist an der Beckenwand fixiert
- N regionale Lymphknoten
  - NX Beurteilung der regionären Lymphknoten nicht möglich
  - N0 keine regionären Lymphknotenmetastasen
  - N1 regionäre Lymphknotenmetastasen
- M Fernmetastasen
  - MX Beurteilung von Fernmetastasen nicht möglich
  - M0 Fernmetastasen nicht vorhanden
  - M1 Fernmetastasen
    - M1a nicht-regionärer Lymphknotenbefall
    - M1b Knochenmetastasen
    - M1c andere Lokalisation

Die individuelle Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf ist schwierig und multifaktoriell beeinflusst. Als wesentliche Faktoren spielen dabei unter anderem Alter, allgemeiner Gesundheitszustand, das klinische TNM-Stadium, der Biopsiebefund und der PSA-Wert eine wesentliche Rolle (Crawford et al. 2000, Parra et al. 1996, Partin et al. 1997). Entscheidend für das klinische Erscheinungsbild bzw. die onkolo-

gische Operabilität des Prostatakarzinoms und somit auch das progressionsfreie Überleben ist die Frage nach organüberschreitendem oder organbegrenztem Tumorstadium. Nach Vorgaben der UICC lassen sich vier Stadien anhand der TNM-Klassifikation zusammenfassen, die sich nach ihrer Prognose unterscheiden und daher therapierelevant sind. Nachfolgend ist die UICC-Stadieneinteilung (Klassifikation des Prostatakarzinoms nach der TNM-Klassifikation, Wittekind und Meyer 2010) dargestellt:

Stadium	T	N	M	PSA	Gleason-Score
I	1a-c	0	0	<10	<6
	2a	0	0	<10	<6
IIA	1a-c	0	0	<20	7
	1a-c	0	0	>10 <20	<6
	2a	0	0	>10 <20	<6
	2a	0	0	<20	7
	2b	0	0	<20	<7
	2c	0	0	alle	alle
IIB	1-2	0	0	>20	alle
	1-2	0	0	alle	alle
	3a-c	0	0	alle	alle
III	4	0	0	alle	alle
	alle	1	0	alle	alle
	alle	alle	1	alle	alle



In den UICC-Stadien I (kleines inzidentelles Prostatakarzinom) und II (lokal begrenztes Prostatakarzinom) mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 90% im Stadium I und 80% im Stadium II wird eine radikale Prostatektomie bzw. Bestrahlung empfohlen. Die Therapieoption hängt von Zusatzkriterien wie dem Alter und dem Allgemeinzustand des Patienten ab. Eine Bestrahlungsbehandlung wird im Stadium III (lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom) mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 50% empfohlen und im Stadium IV (metastasiertes Prostatakarzinom) mit einer 10-Jahres-Überlebensrate 22% wird eine Hormontherapie befürwortet.

Die Einteilung der Resektionsgrenzen nach radikaler Prostatektomie beim Prostatakarzinom erfolgt anhand der pathologischen Definition. Dabei steht „R“ für den Residualtumor oder Tumorrest nach operativer Behandlung und definiert so das Fehlen oder Vorhandensein von Resttumorgewebe (lokal, regionär oder Fernmetastasen). Das R-Stadium gehört nicht zur eigentlichen TNM-Klassifikation, ist mittlerweile aber ein fester Bestandteil geworden:

RX Vorhandensein von Resttumor kann nicht beurteilt werden

R0 kein Resttumor nachweisbar

R1 mikroskopischer Residualtumor an den Schnitträndern

R2 makroskopischer Resttumor oder Fernmetastasen belassen

Das histologische Grading dient als prognostischer Faktor und korreliert mit dem Wachstumsmuster und dem Malignitätsgrad, wobei heute das WHO-Grading (Helpap et al. 1990, Mostofi et al. 1980) und das Gradingssystem nach Gleason (Gleason und Mellinger 1974) Anwendung finden. Das WHO-System beschreibt den Grad der Malignität indem es den histomorphologischen Aufbau und den Grad der Zellkernatypie beurteilt. Der Differenzierungsgrad G1 beschreibt ein hoch differenziertes Karzinom mit geringer Zellatypie und G3 ein schlecht differenziertes Karzinom mit vielen Kernatypien. Die von Gleason 1966 beschriebene und nach ihm benannte Klassifikation hat verschiedene Wachstumsmuster als Grundlage. Es handelt sich dabei jedoch nicht um eine Bewertung der zytologischen Malignitätskriterien. Vielmehr wer-

den die Karzinome in ein primäres (vorherrschendes) und sekundäres (weiteres) Muster eingeteilt. Diese beiden Muster werden als Gleason-Pattern bezeichnet und können einen Wert von 1 bis 5 haben. Anschließend werden beide zum Gleason-Score addiert. Dabei steht der Gleason-Score-Wert  $1+1=2$  für ein Karzinom mit der höchsten histologischen Differenzierung und  $5+5=10$  für Karzinome mit der niedrigsten Differenzierung (Gleason 1966, Gleason und Mellinger 2002). Die pathologische Beurteilung des Prostatakarzinoms erfolgt sowohl nach dem WHO-Grading als auch nach dem Gleason-Grading. Dabei gilt folgende Beziehung:

- G1 = Gleason-Score 2-4
- G2 = Gleason-Score 5-6 und 7a
- G3 = Gleason-Score 7b-10

Der Gleason-Score 7 nimmt dabei eine Sonderrolle ein. 7a setzt sich aus Gleason-Score 3+4 zusammen und 7b folgt aus 4+3. Dies spielt hinsichtlich der Prognose eine entscheidende Rolle. Gleason-Score 7a Tumore richten sich bezüglich der Prognose eher nach Gleason-Score 6. 7b Tumore sind dagegen den high-risk-Tumoren zuzuordnen (Han et al. 2000). Es gibt einen Korrelationskoeffizienten von 0,85 zwischen dem WHO-Grading und dem Gleason-Score (Berner et al. 1994). Zusätzlich existieren mehrere risikostratifizierte Einteilungen des Prostatakarzinoms. Die verbreitete Einteilung bezüglich des Gesamtrisikos nach D'Amico (D'Amico et al. 1999) beschreibt:

- Low-risk Prostatakarzinom (cT1-cT2a und/oder Gleason 2 - 6 und/oder PSA bis 10 µg/l)
- Intermediate Prostatakarzinom (cT2b-cT2c und/oder Gleason 7 und/oder PSA 10-20 µg/l)
- High risk Prostatakarzinom (cT3a und/oder Gleason 8-10 und/oder PSA über 20 µg/l)
- Very high risk Prostatakarzinom (cT3b-cT4; Gleason jeder Wert; PSA jeder Wert)

### 3 Zielstellung

Bei der Behandlung des Prostatakarzinoms ist die Lebensqualität nach erfolgreicher Therapie von zunehmender Bedeutung. Daher hat sich in den vergangenen Jahren eine differenzierte stadiengerechte multimodale Therapie etabliert. Um den Nutzen der radikalen retropubischen Lymphknotendisektion in Hinblick auf den onkologischen Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Vergleichbarkeit mit Studien besser einordnen zu können, versuchen wir in einem festgelegten Zeitraum konsekutiv Patienten, welche an zwei Zentren behandelt wurden, bezüglich der genannten Aspekte genauer zu beleuchten. Besonderen Wert möchten wir dabei auf den Einfluss der Zentrumsauswahl und auf die Ergebnisse legen.

Zu diesem Zweck wählten wir für die Patientenkollektive zwei geografisch und organisatorisch voneinander getrennte Abteilungen aus. Es handelt sich dabei um die Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums und die Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena. Um diese Ziele zu erreichen, bedienten wir uns der radioaktiven Sentinelmarkierung entsprechender Lymphknoten als geeignetes Verfahren. Um die Effektivität dieser Prozedur genauer zu untersuchen, werden folgende Ziele priorisiert:

- Lokalisationsverteilung der Sentinel-Lymphknoten. Befinden sich die markierten Lymphknoten im obligatorischen Dissektionsgebiet oder überwiegend außerhalb davon?
- Zusammenhang histologisch tumorfreier Sentinel-Lymphknoten mit der Metastasierungsrate der übrigen Lymphknoten.
- Reicht die isolierte Entfernung der Sentinel-Lymphknoten onkologisch aus?
- Sensitivitäts- und Spezifitätsvergleich der Sentinel-Markierung im Vergleich zur Partin-Tafel.
- Vergleich regionaler und organisatorischer Einflüsse. Die lokal bedingte Zusammensetzung des Patientenkollektivs beeinflusst durch systemimmanente Selektionseffekte wesentlich das Studienergebnis. Daher sollen unter identischen Versuchsbedingungen im Sinne einer Double-Center-Studie die Ergebnisse einer universitären und einer peripheren urologischen Abteilung miteinander verglichen werden

## **4 Methodik**

Innerhalb eines Vier-Jahres-Zeitraumes wurde bei Patienten vor radikaler Prostatektomie wegen eines Prostatakarzinoms eine standardisierte Sentinelmarkierung durchgeführt. Zusätzlich wurden zwei geografisch und organisatorisch getrennte Zentren miteinander verglichen. Hierbei handelt es sich zum einen um die Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena und um die Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums.

### **4.1 Der Studienaufbau**

Für eine zielführende Auswertung der Daten war es notwendig das operative Vorgehen und die histologische Aufarbeitung der Präparate zu standardisieren.

#### **4.1.1 Versuchsprotokoll**

Um weitestgehend die Zusammensetzung des Patientenkollektives als Faktor der Sentinelmarkierung auszuschließen, wurden an zwei unabhängigen urologischen Zentren insgesamt 403 Patienten, welche an Prostatakarzinom erkrankt waren, untersucht. Innerhalb eines Vier-Jahres-Zeitraumes von Anfang 2007 bis Mitte 2010 wurden konsekutiv Patienten vor radikaler Prostatektomie mit einer standardisierten Sentinelmarkierung untersucht. Anschließend wurden verschiedene Parameter, wie das histologische Ergebnis, Laborparameter und operative Resektionsausmaße zwischen den beiden verschiedenen Zentren verglichen und beurteilt.

#### **4.1.2 Präoperative Markierung**

Am Tag vor der radikalen Prostatektomie erfolgte nach der medizinischen Aufklärung der Patienten in Zusammenarbeit mit der Radiologischen und Nuklearmedizinischen Gemeinschaftspraxis Reifenstein beziehungsweise der Klinik für Nuklearmedizin am Universitätsklinikum Jena eine Radionuklid-basierte Markierung der Prostata durch Injektion von Tc-99m-Nanokoll in einem genehmigten Kontrollbereich. Die Markierung wurde durch Injektion von vier Depots des Radionuklids in die Prostata realisiert. Das injizierte Gesamtvolumen lag zwischen 1 und 2 ml. Das Intervall zwischen Tracerinjektion und Operation lag im Mittel bei 20 Stunden.

#### 4.1.3 Chirurgische Therapie

Nach Vorbereitung der Anästhesie mit Legen eines Venenzuganges, Intubation des Patienten und Lagerung in überstreckter Rückenlagerung, erfolgt die Desinfektion des Operationsgebietes sowie das Abdecken mit sterilen Tüchern. Zunächst wird transurethral ein Dauerkatheter mit intravesikaler Lage gelegt und mit 10 ml Kochsalzlösung geblockt. Nun erfolgt der Unterbauchmittelschnitt vom Nabel bis zur Symphysenoberkante. Nach Eröffnung des prävesikalen Raumes wird der Ductus deferens in Höhe der Gefäßkreuzung durchtrennt. Zuerst erfolgt die Lymphadenektomie entlang der Arteria und Vena iliaca externa bis zum Leistenband sowie der Fossa obturatoria unter Schonung des Nervus obturatorius auf der rechten Seite. Das Gewebe wird mittels Gammasonde nach einem Sentinel-Lymphknoten abgesucht. Falls ein Sentinel-Lymphknoten vorhanden ist, wird dieser entnommen und gesondert zur histologischen Untersuchung eingesandt. Nach Dissektion des Standardlymphknotengebiets wird mittels Gammasonde nach weiteren Sentinel-Lymphknoten gesucht. Dasselbe erfolgt anschließend auf der linken Seite. Nach Spaltung der endopelvinen Fascie beiderseits erfolgt die Durchtrennung des puboprostatischen Bandes, Eröffnung der Harnröhre am Apex prostatae und Vorlegen der Anastomosenfäden. Abpräparieren der Prostata unter Schonung des Gefäßnervenbündels (bei geplantem Nervenerhalt), Hervorluxieren der Samenblasen und des Ductus deferens sowie Entfernung der Prostata. Nun erfolgt die Naht des Blasenauslasses und Anlage eines Katheters in die Harnblase sowie die Anastomosennaht, einbringen einer Drainage in das Operationsgebiet, schichtweiser Wundverschluss, steriler Verband und Zug am Katheter.

Während des stationären Aufenthaltes wurde der PSA-Wert kontrolliert, um ein ausreichendes Absinken zu dokumentieren. Weiterhin wurde nach einiger Zeit ein Zystogramm durchgeführt. Falls sich kein Paravasat zeigte wurde der Katheter entfernt. Anschließend erfolgte Beckenbodentraining bis zur Entlassung. Auf Wunsch des Patienten schloss sich eine Anschlussheilbehandlung an. Bei persistierend erhöhten PSA-Werten oder erneutem Anstieg innerhalb weniger Wochen nach der radikalen Prostatektomie sowie einer R1-Situation oder Vorhandensein von tumorbefallenden Lymphknoten sollte eine weiterführende Behandlung durchgeführt werden.

#### 4.1.4 Intraoperative Darstellung

Zunächst wird mit dem Detektor das Standardlymphknotengebiet untersucht und dessen Lymphknoten entfernt. Anschließend wird, sofern identifiziert, ein Sentinel-Lymphknoten aus dem Lymphknotenpaket des Standardgebietes entnommen und gesondert zur histologischen Untersuchung eingeschickt. In Abbildung 1 ist eine intraoperative Suche nach Sentinel-Lymphknoten außerhalb des Standarddissektionsgebietes dargestellt. Es werden das komplette kleine Becken, sowie das Arteria-iliaca-communis-Gebiet bis zur Aorta auf mögliche weitere Sentinel-Lymphknoten, welche nicht im Standardlymphknotengebiet lokalisiert sind, untersucht. Beim Anschlagen des Detektors (Abbildung 2) wird der radioaktiv markierte Lymphknoten entfernt. Dieses Verfahren der Gammasonden-gesteuerten-Wächter-Lymphknoten-Identifikation beim Prostatakarzinom wurde erstmalig von Wawroschek beschrieben (Wawroschek et al. 1999).

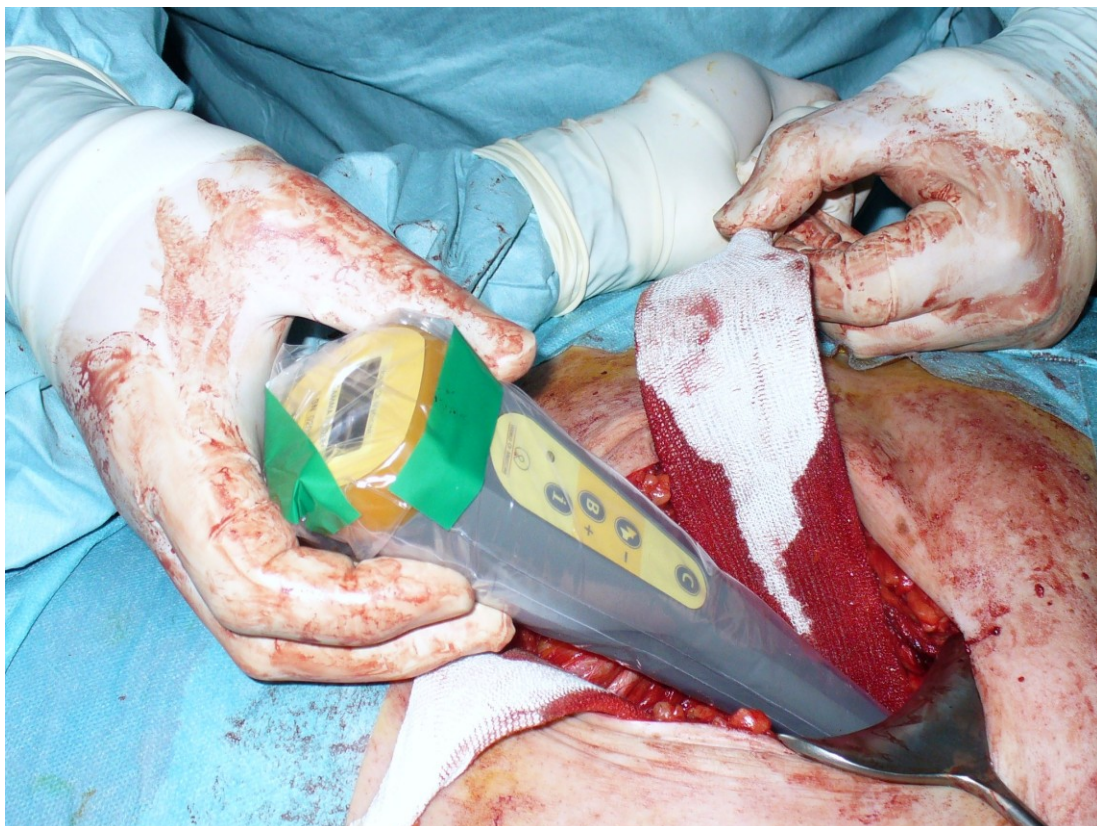


Abbildung 1: intraoperative Suche nach Sentinel-Lymphknoten außerhalb des Standarddissektionsgebietes beim Prostatakarzinom



Abbildung 2: Detektor zur Identifizierung radioaktivmarkierter Sentinel-Lymphknoten

#### 4.1.5 Histologische Auswertung

Die Operationspräparate der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums wurden in der Gemeinschaftspraxis für Pathologie Dres. Tennstedt-Schenk in Mühlhausen beurteilt, die der Klinik und Poliklinik für Urologie des Universitätsklinikums Jena im Institut für Pathologie des Universitätsklinikums der Friedrich-Schiller-Universität Jena. Es war sichergestellt, dass an beiden Zentren die histologische Begutachtung nach identischen Richtlinien erfolgte.

Die als Sentinel-Lymphknoten deklarierten Strukturen sowie alle übrigen Lymph-Fett-Gewebeteile und das Prostatapräparat wurden einzeln nach Entnahme-Region getrennt in Formalin (4% gepuffert) zur histologischen Untersuchung eingesandt. Die feingewebliche Aufarbeitung der Prostataektomiepräparate ist Voraussetzung für die adäquate Klassifikation und prognostische Wertung des Prostatakarzinoms (Helpap 1998, Helpap und Sinicina 2002, Rogatsch et al. 2000, Sakr und Grignon 1999, Sakr et al. 1996). Zunächst erfolgt die Makropräparation (u.a. Bostwick und Montironi 1997, Lester 2006, Sakr und Grignon 1999):

- Die Prostata wird nach Abtrennung der Samenblasen gewogen und ausgemessen (Bostwick und Montironi 1997).
- Anschließend erfolgt eine Tuschemarkierung.
- Nach einer ausreichenden Fixationsdauer (18 bis 36 Stunden in 4% gepuffertem Formalin) kann das Präparat für die feingewebliche Untersuchung vorbereitet werden. Die Zuschneidetechnik ergibt sich aus der Größe des Präparates und dem makroskopischen Befund. Oft ist das Prostatakarzinom makro-



skopisch nicht eindeutig abgrenzbar. Folglich muss die Kapselregion in allen Abschnitten des Organs für ein exaktes Tumorstadium histologisch untersucht werden.

- Alle makroskopisch erkennbaren Tumoranteile werden in Bezug zur Prostata-kapsel und den Absetzungsrändern ausgewertet.
- Komplette Aufarbeitung und Untersuchung der Apexregion und der Prostata-basis, wobei jeweils die ersten Scheiben vollständig eingebettet werden sowie die komplette Zerlegung der Prostata in Horizontalschnitte.
- Bearbeitung der Samenblasen nur bei Verdacht auf Tumorinfiltration.
- Aufarbeitung der Abtragungsebene der Samenblasen.
- Jeweils zwei Schnitte aus den vorderen Abschnitten der Prostatahälften werden eingebettet.
- Alle eingesandten Lymphknoten müssen präpariert und untersucht werden. „Normale Lymphknoten“ werden im Zuschnitt je nach Größe geteilt und Senti-nel-Lymphknoten werden aufgestuft.

Die Färbung der Schnitte erfolgt mit Hämatoxilin-Eosin (HE). Bezüglich des kapsel-überschreitenden Tumorwachstums beim Prostatakarzinom (pT3) ist nicht die Kap-selinfiltration, sondern nach Definition der Nachweis von kapselüberschreitendem Tumorwachstum notwendig (Bostwick und Montironi 1997). Im Anschluss erfolgt eine genaue Dokumentation des Operationspräparaten inklusive Größe und Sitz des Tu-mors, histologischer Tumortyp, histologischer Malignitätsgrad, Grading nach WHO, Lymphknotenstatus, pTNM-Klassifikation, V-, L-, Pn- und R-Klassifikation. Im Anhang befindet sich ein Beispiel für die histopathologische Begutachtung bei Prostatakarzi-nom (nach Wirth et al. 1998).

## 4.2 Einschlusskriterien

Eine Möglichkeit der kurativen Behandlung bei Patienten mit histologisch gesicher-tem Prostatakarzinom stellt die radikale Prostatektomie dar. Einschlusskriterien für diese Studie sind Patienten, bei denen ein lokal begrenztes oder fortgeschrittenes Prostatakarzinom mit kurativ-operativer Intention vorlag. Des Weiteren werden präo-perativ verschiedene Aspekte berücksichtigt, wie der PSA-Wert, das familiäre Risiko,



Alter des Patienten, Allgemeinzustand, ein suspekter Tastbefund, sowie das Ergebnis der Prostatastanzbiopsie. Für die endgültige Entscheidung zur radikalen Prostatektomie in Sentinelnodetechnik ist die Einwilligung des Patienten obligat.

### **4.3 Ausschlusskriterien**

Patienten, bei denen eine palliative Situation des Prostatakarzinoms vorlag, ebenso wie multimorbide Patienten oder Patienten die ihre Einwilligung zum Studieneinchluss verweigert hatten wurden aus der Studie ausgeschlossen.

### **4.4 Auswertung**

Um den positiven Effekt dieses Verfahrens zu bestätigen, wurden Parameter miteinander verglichen, deren Validität unzweifelhaft ist. Diese sind im Einzelnen:

- Alter der Patienten
- Verweildauer
- neoadjuvante Hormontherapie
- Partin-Tafeln
- TNM-Klassifikation
- Sentinel-Lymphknoten-Verteilung
- Gleason-Score
- PSA-Wert
- Grading
- Resektionsausmaß

Wesentlich für die Vergleichbarkeit der Daten war neben der standardisierten Operationsprozedur an beiden Standorten die vereinheitlichte Datenerhebung. Daher wurde nach entsprechender Patientenauswahl und Applikation des Markers die Prostata nervenerhaltend entfernt. Nach bilateraler Lymphknotenentfernung in einem standardisierten Gebiet (entlang der Arteria und Vena iliaca externa sowie der Fossa obturatoria) wurde im entnommenen Material mittels Gammasonde nach Sentinel-Lymphknoten gesucht. Anschließend wurde außerhalb des Standardgebietes nach

weiteren Sentinel-Lymphknoten gefahndet. Die Sentinel-Lymphknoten wurden gesondert entfernt und histologisch aufgearbeitet.

Da die präoperative Stadienprognose die wesentliche Voraussetzung für onkologische Therapiekonzepte darstellt, gibt es dafür verschiedene Näherungsverfahren. Solch ein im klinischen Alltag etabliertes Verfahren stellen die Partin-Tafeln dar. Diese, (ausgearbeitet von Alan W. Partin, Brady Urological Institute, Johns Hopkins University, Baltimore, USA) wurden extra entwickelt um die Vorhersagen bezüglich des pathologischen Tumorstadiums zu verbessern. Dabei werden der PSA-Wert, das klinische Tumorstadium und der Gleason-Score aus der pathologischen Aufarbeitung der Stanzbiopsie zur Beurteilung herangezogen. Für das histologische Ergebnis ist neben der Tumorausdehnung (Organbegrenzung des Tumors, Kapselüberschreitung, Samenblaseninfiltration) auch die Lymphknotenmetastasierung besonders relevant (Partin et al. 1993).

Ebenso ist der Gleason-Score ein gebräuchliches Kriterium zum Tumorstaging. Für den Gleason-Score 2 - 10 wurden Gruppen unterteilt, in denen jeweils die Prognose und das Tumorrezidivrisiko in etwa gleich waren. Somit haben Tumore mit einem Gleason-Score 2 - 4, 5 und 6, sowie 8 - 10 in etwa die gleiche Prognose (Han et al. 2001). Beim Gleason-Score 7 gibt es jedoch eine Ausnahme. Bei der Gleason-Summe 4 + 3 sind die Tumore eher den high-risk-Tumoren zuzuordnen, während bei einer Gleason-Summe 3 + 4 die Tumore eher eine Prognose wie Gleason-Score 6 haben (Han et al. 2000).

Um Laborwerte als Entscheidungskriterium nutzbar zu machen müssen Grenzwerte eingeführt werden. Für den PSA-Wert gibt es daher eine Gruppeneinteilung zwischen 0 und über 20 µg/l.

Die Auswertung sowie die grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mit Excel 2007<sup>®</sup> für Windows<sup>™</sup>. Die Daten der Patienten der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena wurden aus den Originalpatientenakten herausgesucht. Die entsprechenden Dokumente wurden digitalisiert. Die Daten aus der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums wurden aus dem digitalen Originaldatensatz des Klinik-Informations-Systems entnommen und sofern notwendig aus Originaldokumenten ergänzt.

Mögliche Fehlerquellen der vorliegenden Arbeit könnten sich ergeben:

- Bei der Erfassung der Daten aus den Patientenakten in Excel. Um diese Gefahr so klein wie möglich zu halten wurden die Daten nochmals von einem Kollegen (JA) kontrolliert. Die Daten der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums wurden aus dem Datenoriginalsatz des Klinik-Information-Systems direkt übernommen.
- Es wurden die Daten aus zwei verschiedenen urologischen Zentren ausgewertet. Dabei gibt es Unterschiede in der Durchführung der Dokumentation.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Zusammensetzung

Insgesamt wurde im Zeitraum von 2007 bis 2010 in der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums bei 116 Männern eine radikale Prostatektomie mit Sentinelnode-technik durchgeführt.

Demgegenüber wurden in der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena im selben Zeitraum insgesamt 287 Männer entsprechend behandelt.

### 5.2 Altersverteilung

Das durchschnittliche Alter der 116 Männer aus der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums lag bei 66,4 Jahren mit einer Standardabweichung von 6,0 und einem Median von 67 (Abbildung 3).

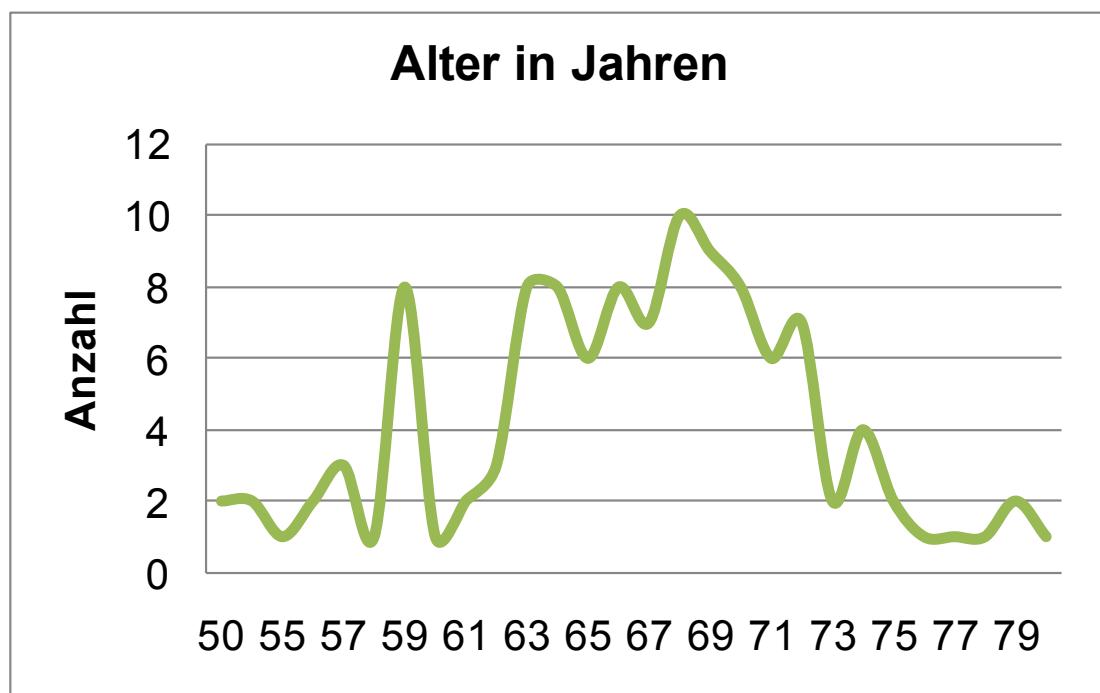


Abbildung 3: Altersverteilung der Patienten mit Prostatakarzinom und radikaler Prostatektomie mit Sentinelnodetechnik an der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums

An der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena lag das durchschnittliche Alter der 287 Männer bei 65,6 Jahren mit einer Standardabweichung von 6,4 und einem Median von 66 (Abbildung 4).

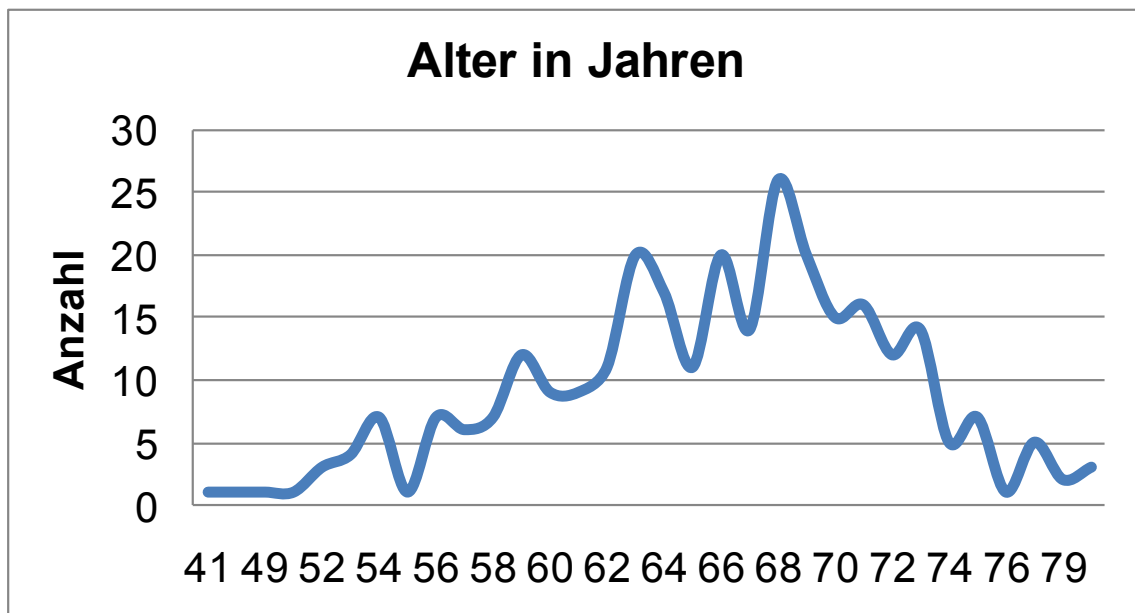


Abbildung 4: Altersverteilung der Patienten mit Prostatakarzinom und radikaler Prostatektomie mit Sentinelnodetechnik an der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena

### 5.3 Verweildauer

Die durchschnittliche Verweildauer der Patienten der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums lag bei 16,6 Tagen mit einer Standardabweichung von 6,0. Demgegenüber hatten die Patienten der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena eine mittlere Verweildauer von 13,5 Tagen mit einer Standardabweichung von 4,9.

## 5.4 Neoadjuvante Hormontherapie

In der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums erhielten insgesamt 14 Patienten vor radikaler Prostatektomie eine neoadjuvante Hormontherapie (12,1%, Abbildung 5). Demgegenüber erhielten an der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena insgesamt 21 Patienten eine neoadjuvante Therapie vor radikaler Prostatektomie (7,3%, Abbildung 6).

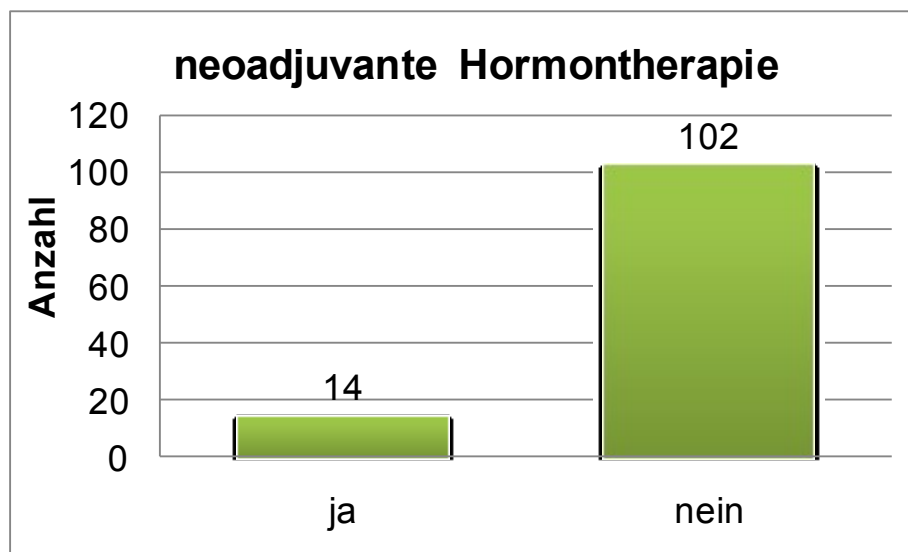


Abbildung 5: Patienten mit neoadjuvanter Hormontherapie der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums

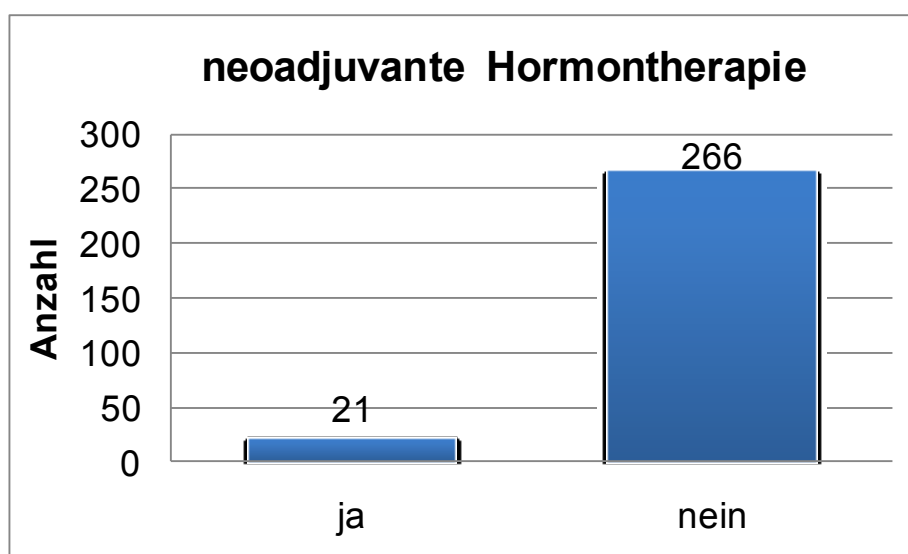


Abbildung 6: Patienten mit neoadjuvanter Hormontherapie der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena

## 5.5 PSA-Wert

Bei allen Patienten wurde der PSA-Blutspiegel präoperativ ermittelt. Dabei wurde der PSA-Wert auf vier Gruppen unterteilt. Im Einzelnen waren das PSA-Werte von 0 bis 4 µg/l, PSA-Werte über 4 bis 10 µg/l, PSA-Werte über 10 bis 20 µg/l, sowie PSA-Werte über 20 µg/l. Für die Abteilung für Urologie des Eichsfeld Klinikums war die Verteilung wie folgt (Abbildung 7): Insgesamt hatten 14 Patienten einen PSA-Wert von 0-4 µg/l. 32 aller Patienten hatten eine PSA-Wert-Erhöhung von 4-10 µg/l. Die meisten Patienten mit insgesamt 54 jedoch hatten eine PSA-Wert-Erhöhung auf über 10 bis 20 µg/l. Eine deutliche PSA-Wert-Erhöhung von über 20 µg/l war bei 16 Patienten nachweisbar.

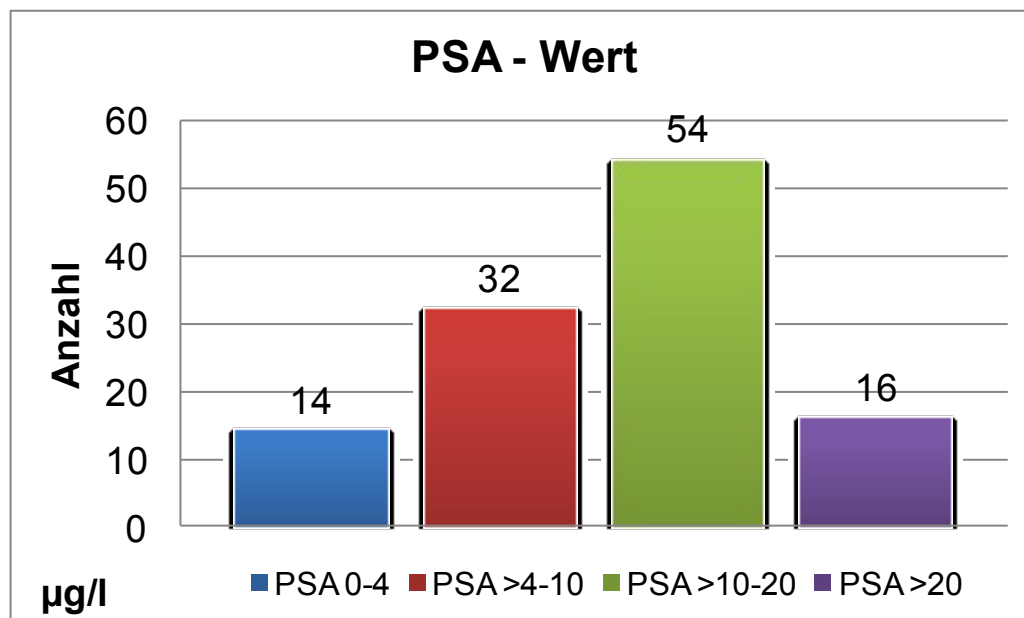


Abbildung 7: Verteilung des PSA-Wertes (µg/l) in der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums

Dagegen hatten die Patienten der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena folgende Verteilung des PSA-Blutspiegels (Abbildung 8): 22 Patienten hatten einen niedrigen PSA-Wert zwischen 0 und 4 µg/l. Bei 61 Patienten lag der PSA-Wert zwischen 4 und 10 µg/l. Bei den meisten Patienten mit Prostatakarzinom lag der PSA-Wert zwischen 10 und 20 µg/l. Weitere 26 Patienten hatten Werte über 20 µg/l. Bei 19 Patienten lag der ambulant bestimmte PSA-Wert nicht vor.

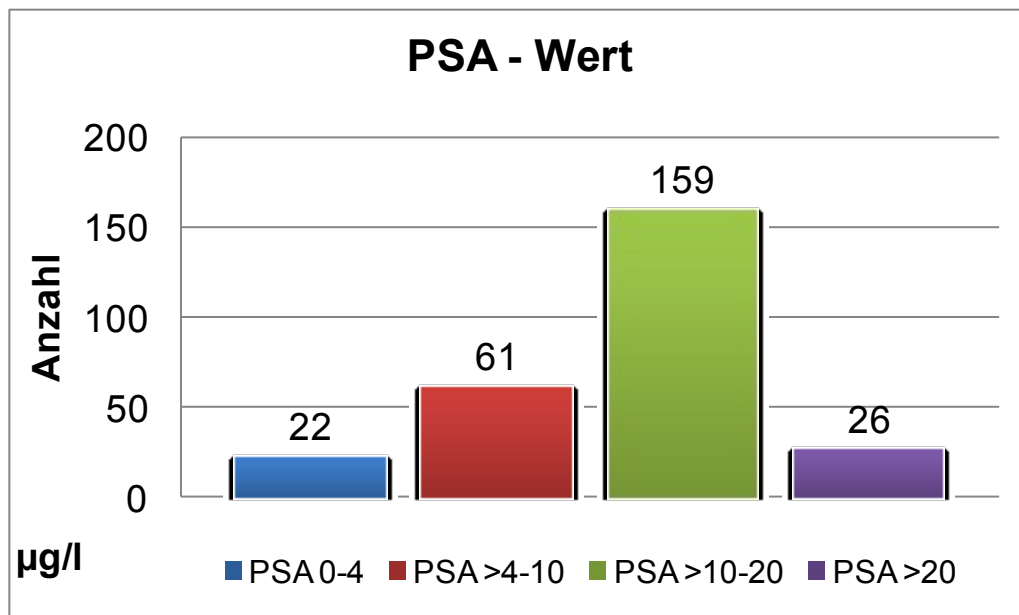


Abbildung 8: Verteilung des PSA-Wertes (µg/l) an der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena, bei 19 Patienten lag der ambulant bestimmte PSA-Wert nicht vor

## 5.6 Gleason-Score präoperativ

Ein gutes Mittel zur Beurteilung der Prognose des Prostatakarzinoms ist der Gleason-Score. Er kann Werte zwischen 2 und 10 annehmen. Wichtig ist, dass zwischen 3+4 und 4+3 ein Unterschied bezüglich der Prognose vorliegt, weshalb diese beiden Scores für die Erstellung der Partin-Tafeln der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums getrennt voneinander beurteilt wurden. Der ermittelte Gleason-Score wurde in vier Gruppen eingeteilt. Diese sind im Einzelnen in Gleason-Score von 2 bis 4, 5 und 6, 7 und als letzte Gruppe 8 bis 10 unterteilt. In dem Kollektiv der Abteilung für Urologie des Eichsfeld Klinikums (Abbildung 9) entfielen 67 Patienten auf Gleason-Score 5 und 6, 29 Patienten auf Gleason-Score 7 und 16 Patienten auf Gleason-Score 8 bis 10. Nur vier Patienten hatten einen Gleason-Score von 2 bis 4.



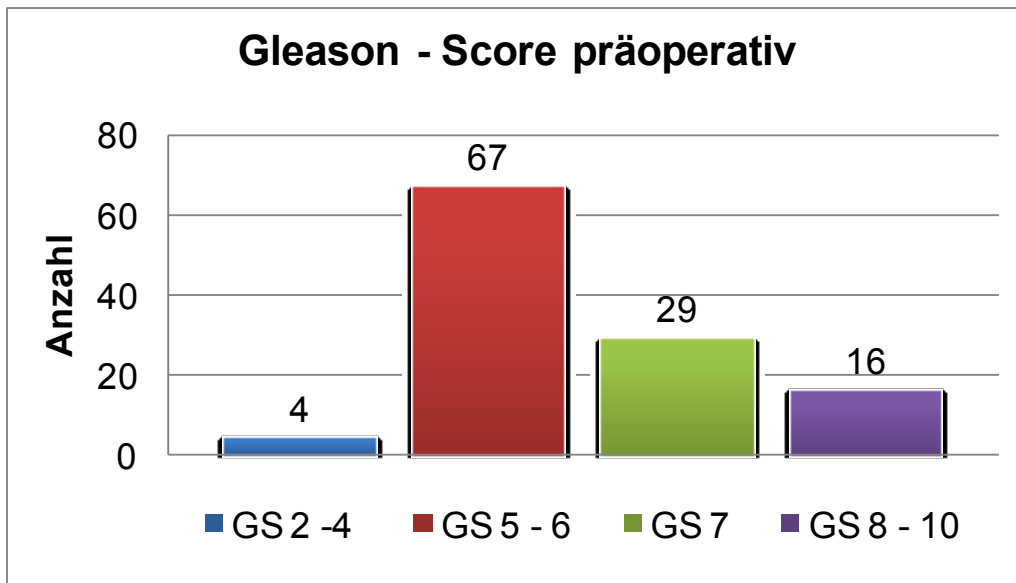


Abbildung 9: präoperativer Gleason-Score der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums

Für die Übertragbarkeit des PSA-Wertes in die Partin-Tafeln wurde die präoperative Gleason-Score-Verteilung nochmals differenzierter dargestellt (Abbildung 10). Bei drei Patienten lag die Unterteilung des Gleason-Score 7 nicht vor.

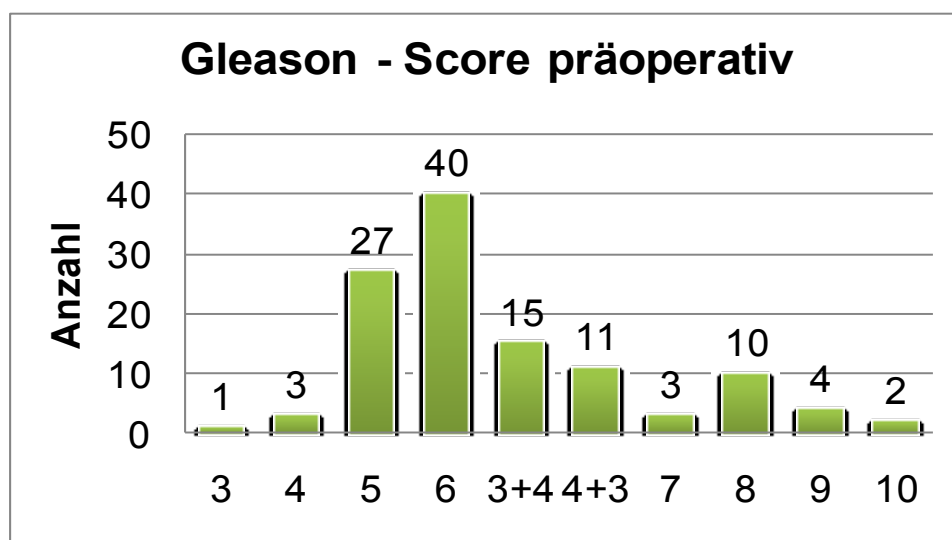


Abbildung 10: präoperativer Gleason-Score mit Unterteilung 3+4 und 4+3 der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums

Die Verteilung des präoperativen Gleason-Score der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena ist in Abbildung 11 dargestellt. In dem Kollektiv entfielen 179 Patienten auf Gleason-Score 5 und 6, 74 Patienten auf Gleason-Score 7 und 27 Patienten auf Gleason-Score 8 bis 10. Nur sieben Patienten hatten einen Gleason-Score-Wert von 2 bis 4.

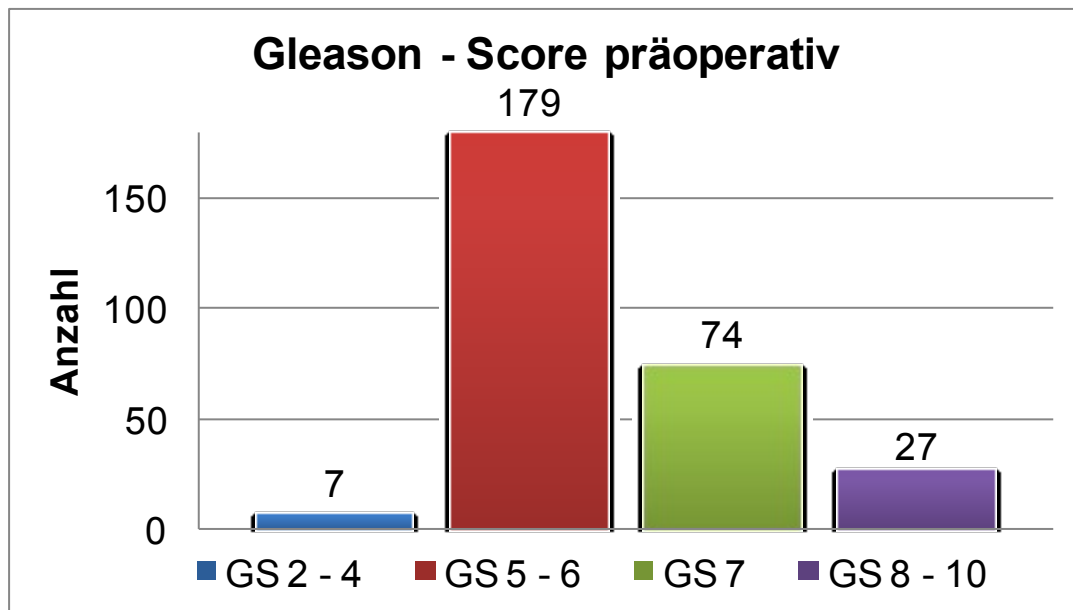


Abbildung 11: präoperativer Gleason-Score der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena

## 5.7 Bezug auf die Partin-Tafeln

Anhand der Partin-Tafeln wird eine Vorhersagewahrscheinlichkeit zur Tumorausbreitung getroffen. Hier wurde die 2001er Version der Partin-Tafeln angewendet. Das klinische Tumorstadium (cTNM) wurde präoperativ jeweils durch einen urologischen Facharzt bestimmt. Für die Auswertung wurden der Tastbefund und die Lokalisation der Stanzbiopsien und deren histologisches Untersuchungsergebnis berücksichtigt. Aus den vorliegenden Daten konnte nur die Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums ausgewertet werden (Abbildung 12). In der Tabelle 1 ist der Vergleich zwischen Anwendung der Partin-Tafel und der TNM-Kategorie dargestellt. Laut Anwendung der Partin-Tafel wäre bei der Hälfte der Patienten (51,7%) ein organbegrenztes Tumorwachstum und in etwa 7,1% eine Lymphknotenmetastasierung zu erwarten gewesen. Bei der TNM-Kategorie ist allerdings bei Dreiviertel der Patienten ein organbegrenztes Tumorwachstum vorhanden.

Tabelle 1: Zusammenstellung zum Vergleich der Schätzung der Tumorstadienverteilung durch die Partin-Tafel und tatsächliche TNM-Kategorie in der Abteilung Urologie des Eichsfeld-Klinikums

Tumorwachstum	Partin-Tafel	TNM-Kategorie	Patientenzahl	Patientenanteil
Organbegrenzt	51,6%	pT2	88	75,9%
Kapselüberschreitend	35,4%	pT3a	16	13,8%
Samenblaseninfiltration	6,3%	pT3b	12	10,3%
Lymphknotenmetastasierung	7,1%	pN1	11	9,5%

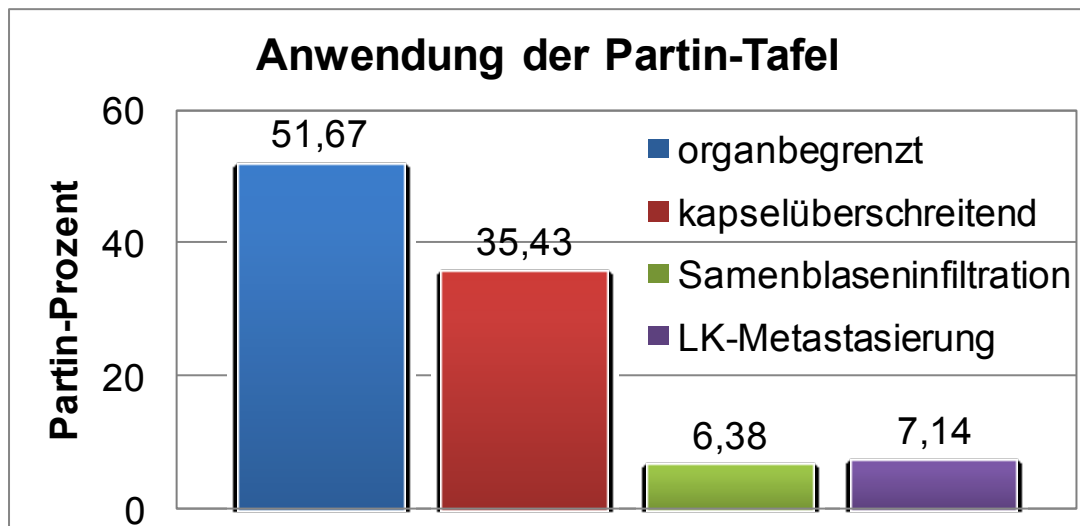


Abbildung 12: Anwendung der Partin Tafel für die Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums

### 5.8 Gleason-Score postoperativ

Nach der histologischen Aufarbeitung des entnommenen Operationspräparates wurde der Gleason-Score erneut bestimmt und entsprechend zum präoperativen Befund in dieselben vier Gruppen unterteilt (Gleason-Score 2-4; 5 und 6; 7; 8-10). Dabei traten teilweise Differenzen zum präoperativen Befund auf. Die Verteilung ist in Abbildung 13 demonstriert.

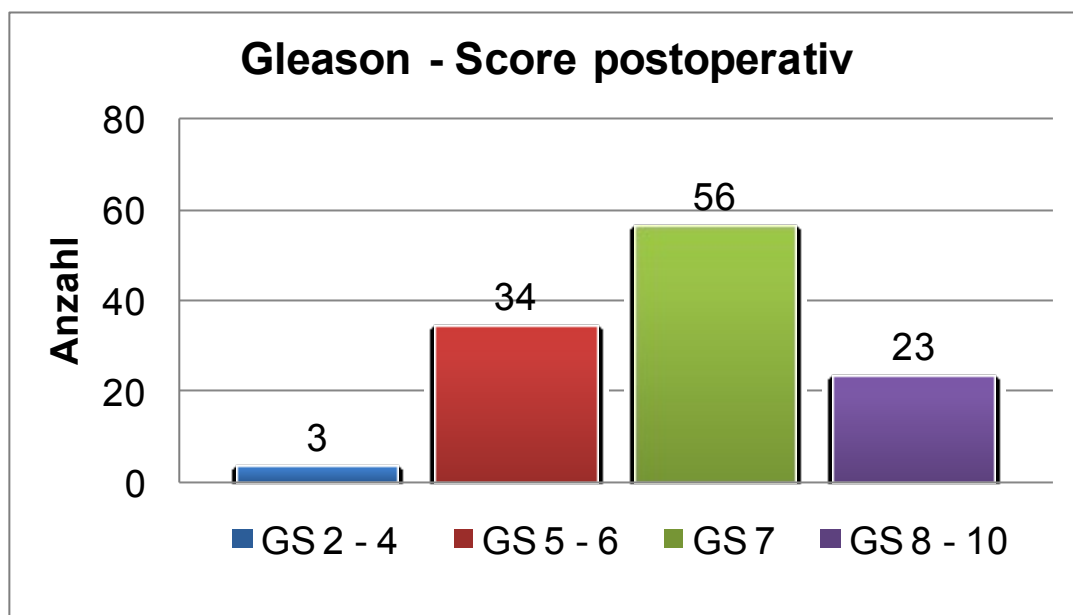


Abbildung 13: postoperativer Gleason-Score der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums

Demgegenüber ist der postoperative Gleason-Score der Klinik und Poliklinik für Urologie des Universitätsklinikum Jena in Abbildung 14 dargestellt. Insgesamt hatten sechs Patienten einen niedrigen Gleason-Score von 2 bis 4. 138 Patienten waren in der Gruppe des Gleason-Score 5 bis 6. Bei 88 Patienten wurde ein Gleason-Score von 7 diagnostiziert und 55 aller Patienten hatten einen Gleason-Score von 8 bis 10.

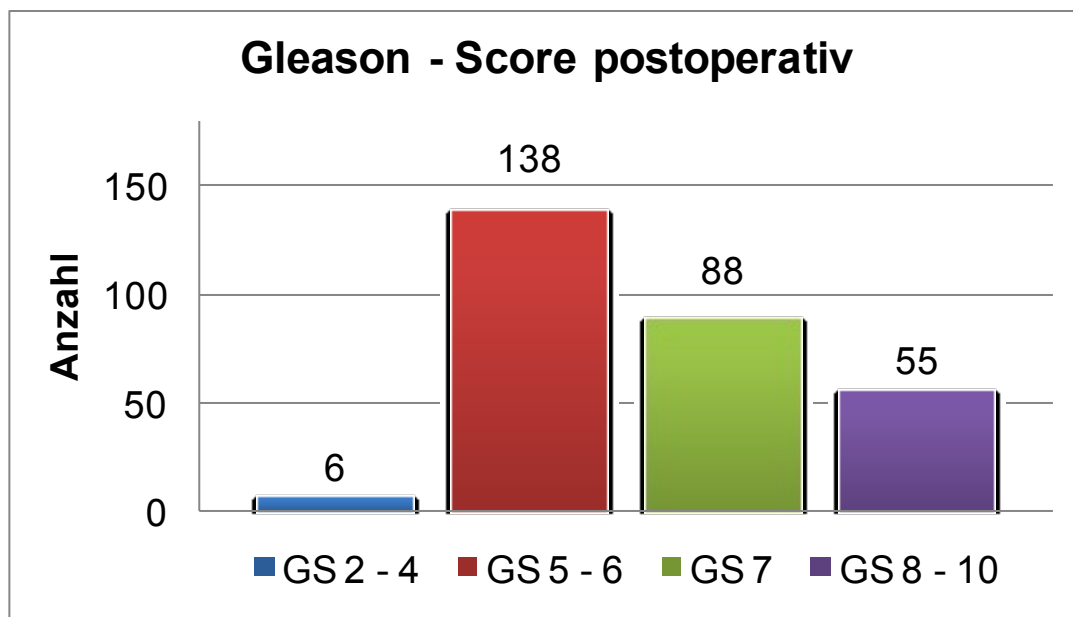


Abbildung 14: postoperativer Gleason-Score an der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena

## 5.9 Vergleich Gleason-Score

Beim Vergleich des präoperativen und postoperativen Gleason-Score zeigt sich, dass die Ergebnisse von Stanzbiospie und Operationspräparat differieren. Wie in den Abbildungen 15 bis 22 dargestellt, wandern die Patienten tendenziell in einen höheren Gleason-Score.

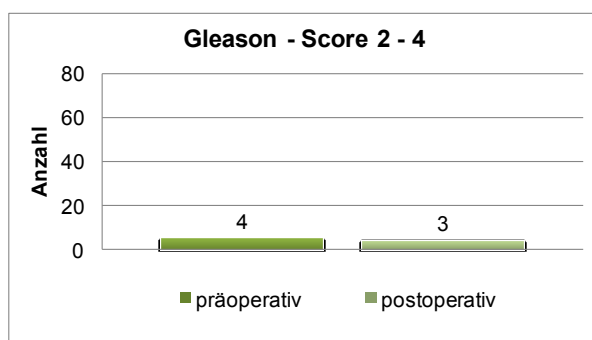


Abbildung 15: Vergleich prä- und postoperativer Gleason-Score 2 - 4 an der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums

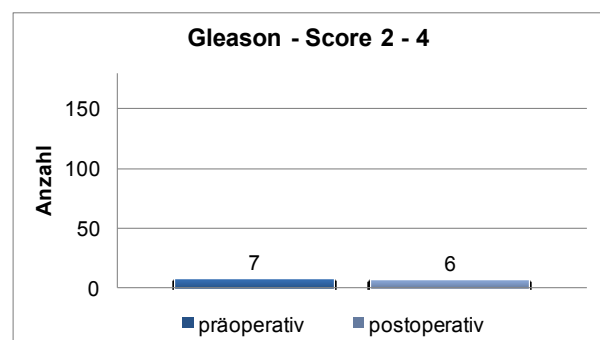


Abbildung 16: Vergleich prä- und postoperativer Gleason-Score 2 - 4 an Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena

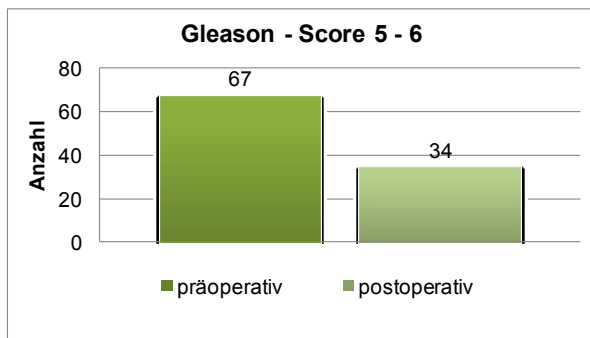


Abbildung 17: Vergleich prä- und postoperativer Gleason-Score 5 - 6 an der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums

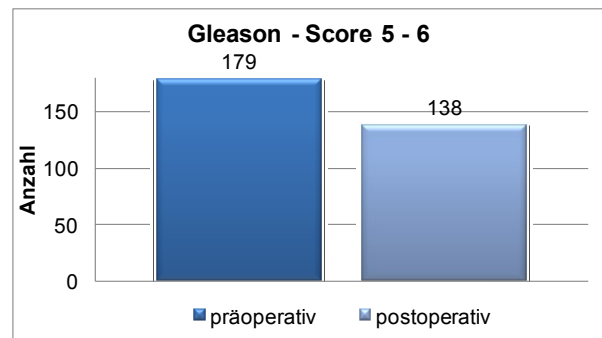


Abbildung 18: Vergleich prä- und postoperativer Gleason-Score 5 - 6 an der Universitätsklinik Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena

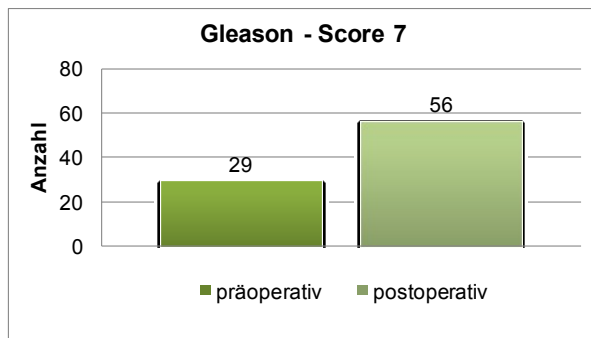


Abbildung 19: Vergleich prä- und postoperativer Gleason-Score 7 an der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums

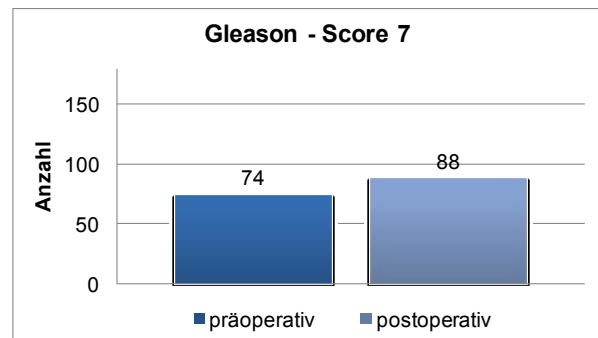


Abbildung 20: Vergleich prä- und postoperativer Gleason-Score 7 an der Universitätsklinik Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena

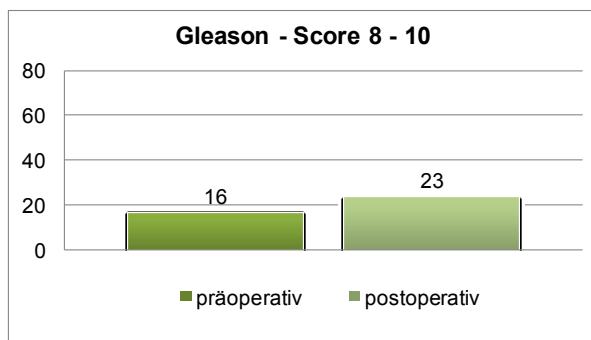


Abbildung 21: Vergleich prä- und postoperativer Gleason-Score 8 - 10 der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums

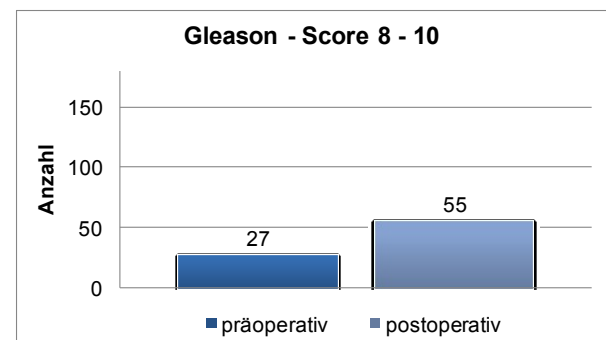


Abbildung 22: Vergleich prä- und postoperativer Gleason-Score 8 - 10 der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena

In Abbildung 23 ist der Gleason-Score Shift für die Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums dargestellt. Die größere Anzahl des präoperativ stanzbioptisch gesicherten Gleason-Score entspricht auch dem postoperativen Ergebnis. Gleason-Score 3 ist prä- und postoperativ identisch, bei Gleason-Score 5 sind 13 Patienten prä- und postoperativ gleich bewertet. Bei einem Gleason-Score 6 sind es 14 und bei Gleason-Score 7 sind es 25 Patienten. Wie die Abbildung des Gleason-Score Shiftes zeigt, erkennt man bei einem höheren Gleason-Score von 7 und höher zum Teil auch postoperativ niedrigere Gleason-Score-Werte.

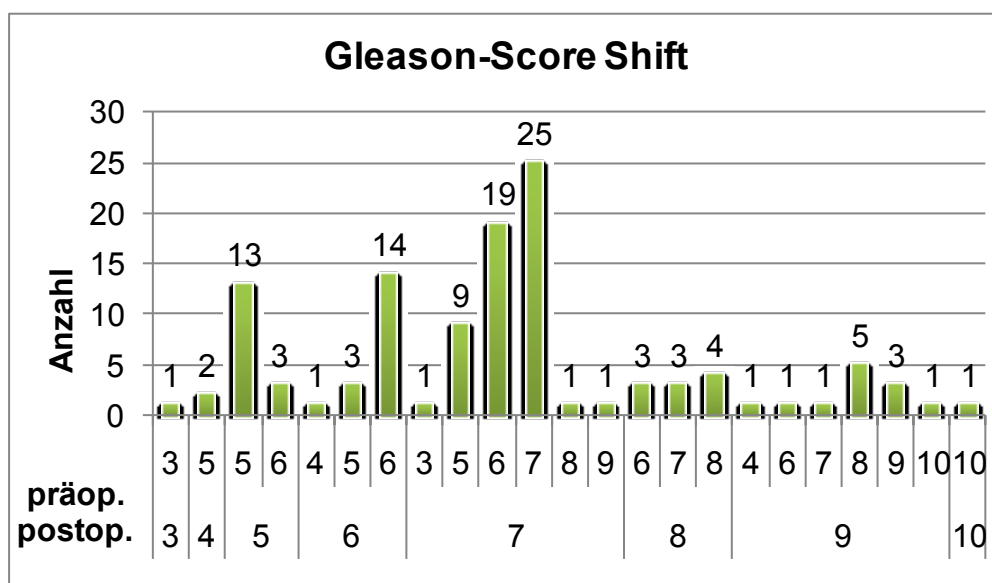


Abbildung 23: Gleason-Score Shift der Patienten mit Prostatakarzinom und radikaler Prostatektomie mit Sentinelnodetechnik der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums

In der Abbildung 24 ist die Differenz zwischen prä- und postoperativem Gleason-Score aufgezeigt. Bei 61 (52,6%) der 116 Patienten war keine Abweichung zu erkennen. Insgesamt hatten 47 Patienten (40,5%) einen postoperativ höheren Gleason-Score und acht Patienten (6,9%) einen niedrigeren.

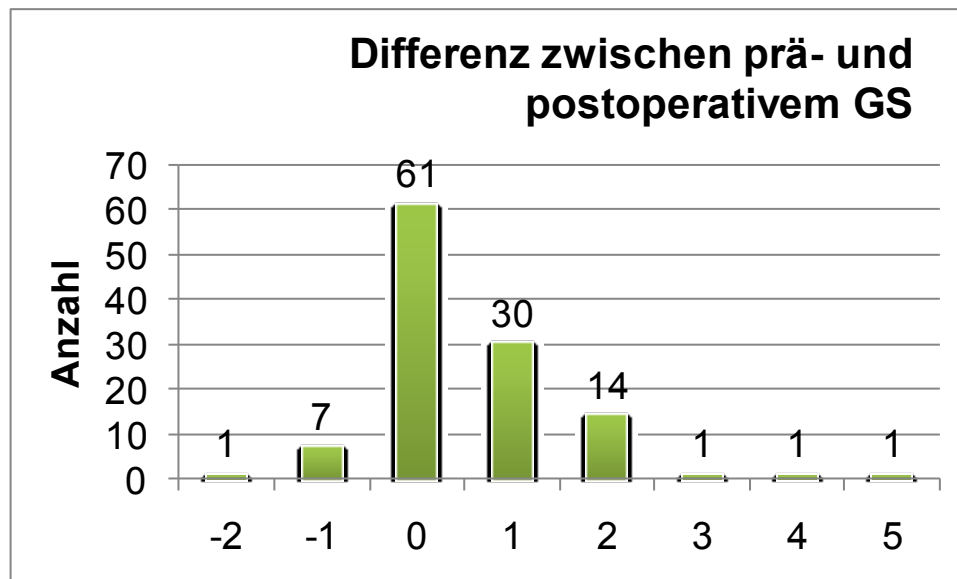


Abbildung 24: Darstellung der Differenz zwischen prä- und postoperativ-bestimmten GS in der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums

In Abbildung 25 mit Patienten der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena erkennt man ein ähnliches Phänomen wie in der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums. Bei niedrigem Gleason-Score von 2 bis 4 sowie 5 und 6 wurde eher ein postoperatives Downgrading beobachtet. Bei höherem Gleason-Score-Wert war postoperativ meist der gleiche Wert diagnostiziert worden.

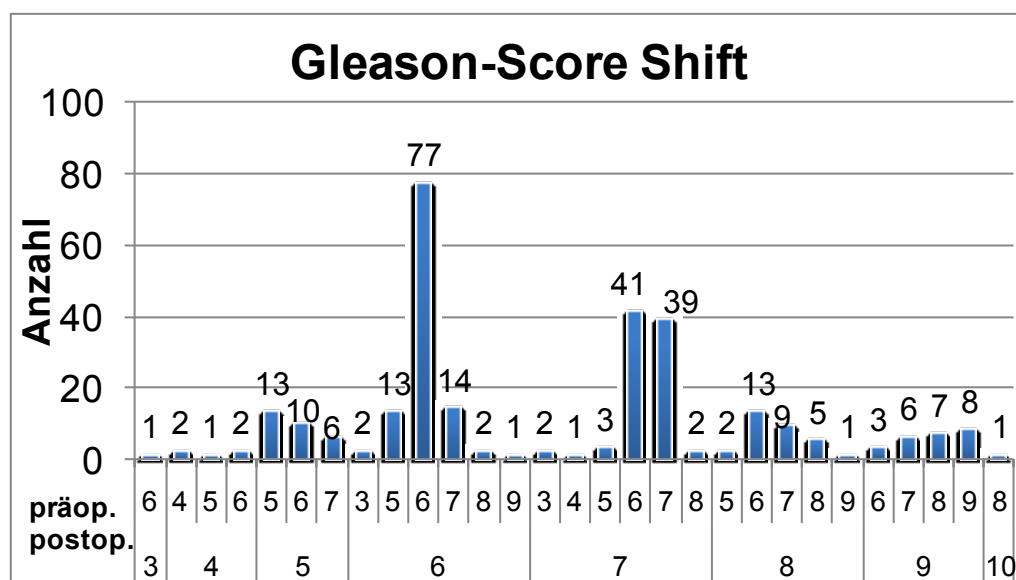


Abbildung 25: Gleason-Score Shift der Patienten mit Prostatakarzinom und radikaler Prostatektomie mit Sentinelnode-technik der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena



In der Abbildung 26 ist die Differenz zwischen prä- und postoperativem Gleason-Score dargestellt. Bei 144 (50,2%) von 287 Patienten lag kein Unterschied vor. Insgesamt wurde bei 103 Patienten (35,9%) postoperativ ein höherer Gleason-Score diagnostiziert und bei 40 Patienten (13,9%) wurde der Gleason-Score präoperativ zu hoch eingestuft.

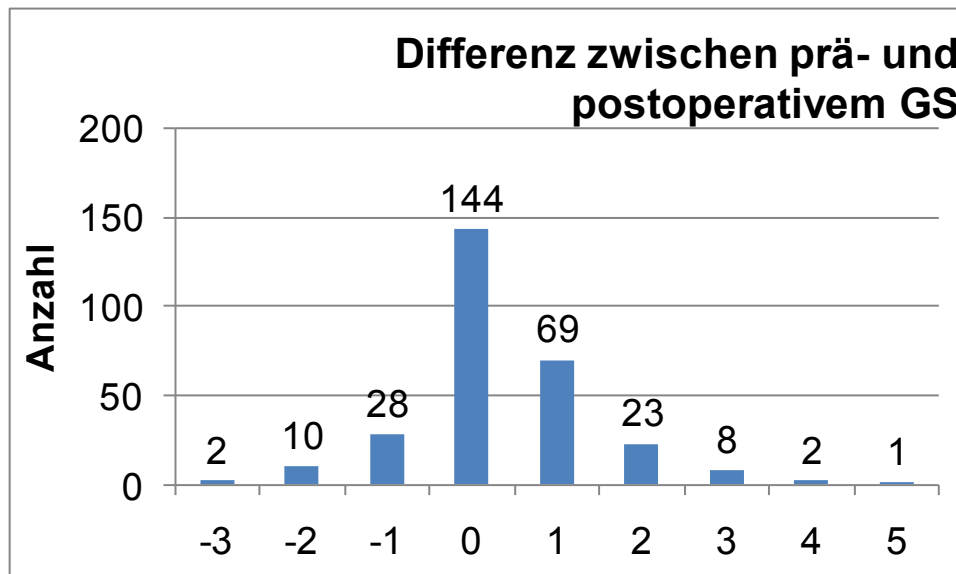


Abbildung 26: Darstellung der Differenz zwischen prä- und postoperativ bestimmtem Gleason-Score in der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena

## 5.10 Grading

Das Grading gehört zum endhistologischen Befund der Tumorklassifikation. Wie in der Grafik dargestellt wird zusätzlich eine Unterteilung des Gradings in a und b durchgeführt. Insgesamt hatten in der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums (Abbildung 27) 16 Patienten eine G1-Einstufung. 80 aller Patienten hatten einen G2 Tumor. Einen G3 Tumor hatten 20 Patienten.

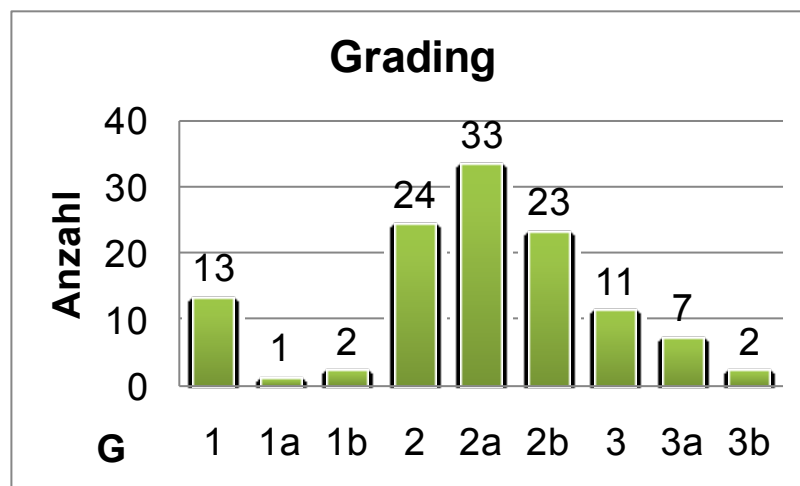


Abbildung 27: histologisches Grading der 116 Patienten mit Prostatakarzinom an der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums

Demgegenüber war in der Tumorklassifikation der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena (Abbildung 28) nicht immer nur das WHO Grading G1 bis G3 (n = 179) angegeben, sondern auch das Helpap Grading (n = 108), sodass die Patientenzahl mit WHO-Grading nicht mit der tatsächlichen Anzahl der Patienten der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena übereinstimmt.

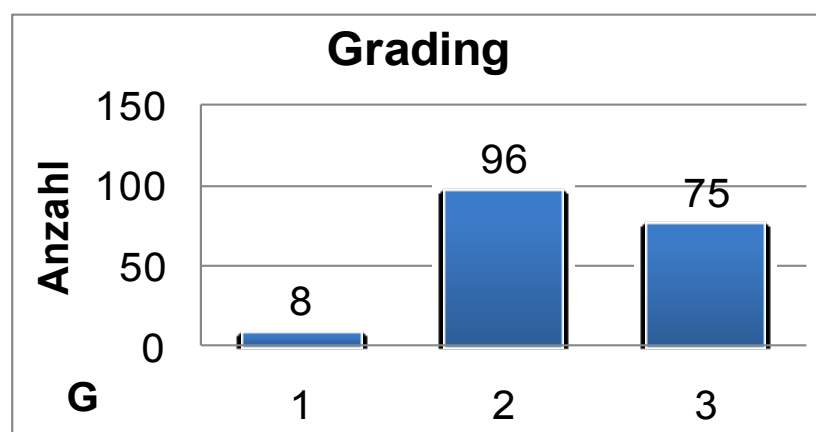


Abbildung 28: histologisches WHO-Grading (n = 179) der Patienten mit Prostatakarzinom an der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena

### 5.11 T-Kategorie

Postoperativ wurde die Tumorkategorie ermittelt. Dazu wurden die Gewebeproben entweder in der Gemeinschaftspraxis für Pathologie Dres. Tennstedt in Mühlhausen oder am Institut für Pathologie der Friedrich-Schiller-Universität-Jena untersucht. Die Tumorkategorie an der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums reichte im untersuchten Krankengut von pT2a bis pT3b. Überwiegend lag pT2c vor. In der Abbildung 29 ist die Verteilung der verschiedenen Tumorkategorie dargestellt.

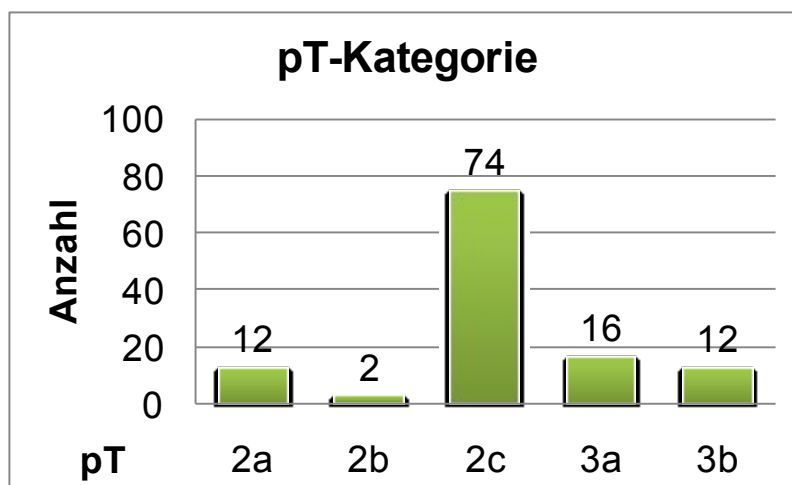


Abbildung 29: pathologische Tumorkategoriestadien an der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums

Das Patientengut der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena bot diesbezüglich eine vergleichbare Häufigkeit der Tumorkategorie (Abbildung 30; pT2c mit n = 158). Zusätzlich kamen je ein pT3c und pT4 Stadium sowie drei pT1-Kategorien vor.

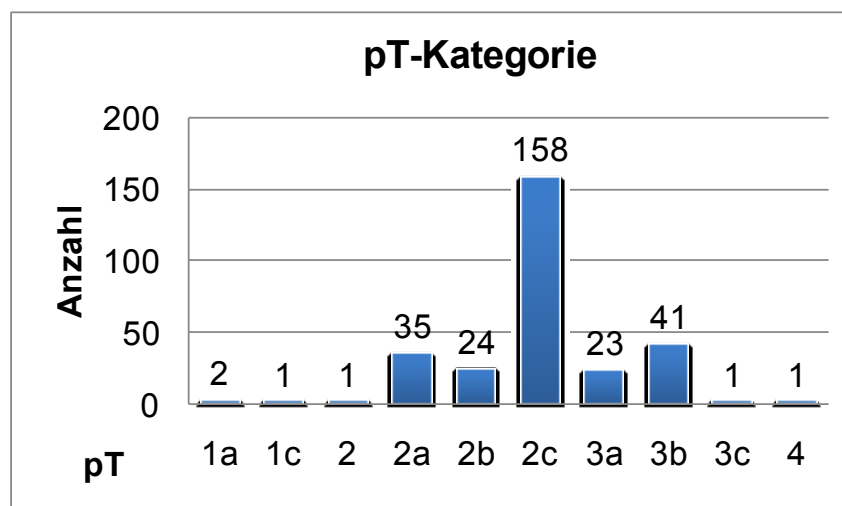


Abbildung 30: pathologische Tumorkategoriestadium an der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena

## 5.12 N-Stadium

In der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums wurden bei 116 Patienten insgesamt bei 9,5% (n = 11) tumorbefallene Lymphknoten nachgewiesen. In Abbildung 31 ist die Häufigkeit der Lymphknotenmetastasen dargestellt. 90,5% aller Patienten hatten tumorfreie Lymphknoten und somit ein pN0 Stadium. 9,5% der untersuchten Patienten wiesen ein pN1 Stadium auf. Betrachtet man alle untersuchten Lymphknoten (n = 2048) der insgesamt 116 Patienten so sind etwa 2% (n = 36) tumorbefallen.

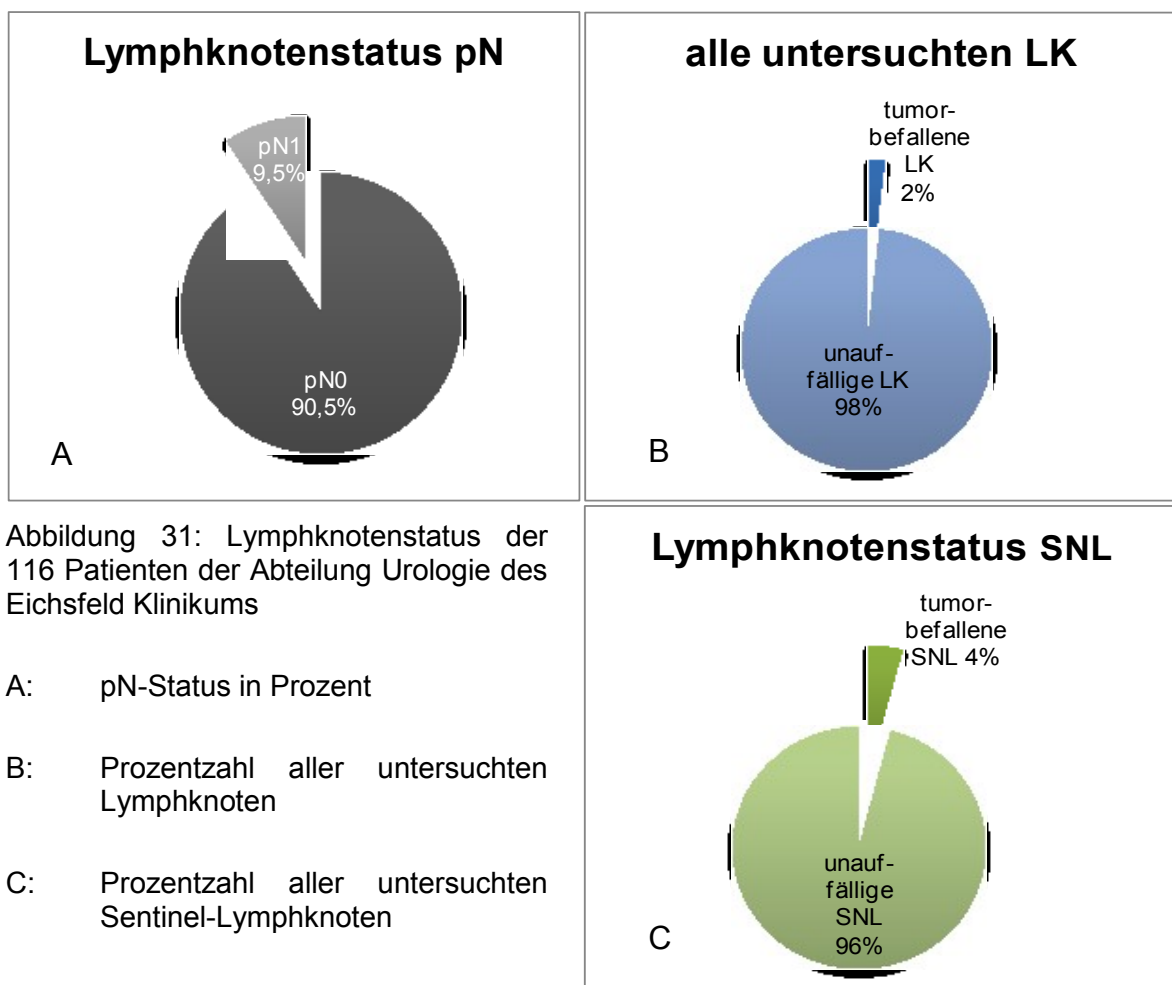


Abbildung 32 zeigt die Verteilung der einzelnen Lymphknoten und Sentinel-Lymphknoten. Im Durchschnitt wurden 17,7 Lymphknoten pro Patient entfernt, von denen sich 17,1 Lymphknoten im Standardgebiet (inklusive den identifizierten Sentinel-Lymphknoten im Standarddissektionsgebiet) befunden haben. Bei den Sentinel-Lymphknoten wurden im Durchschnitt 1,8 pro Patient entfernt. Von denen lagen 1,2 Sentinel-Lymphknoten im Standardgebiet und 0,5 außerhalb davon.

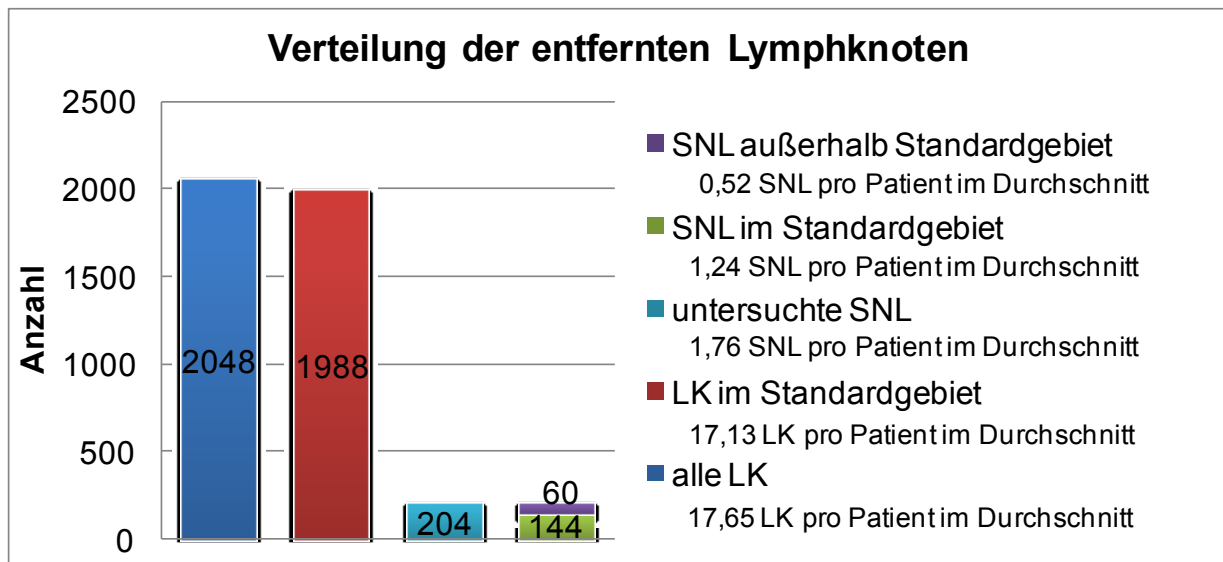


Abbildung 32: Verteilung der Lymphknoten der 116 Patienten der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums

Es wurde in der Tabelle 2 die Beziehung PSA-Wert zu tumorbefallenen Sentinel-Lymphknoten dargestellt. Je höher der PSA-Wert ist, desto häufiger lassen sich tumorbefallene Sentinel-Lymphknoten nachweisen. Es wurden nur bei sechs der elf metastasierten Tumore tumorbefallene Sentinel-Lymphknoten entdeckt. Bei den anderen fünf der elf metastasierten Tumoren waren keine Sentinel-Lymphknoten tumorbefallen.

Tabelle 2: PSA-Wert in Bezug auf tumorbefallene Sentinel-Lymphknoten bei Patienten der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums

PSA ( $\mu\text{g/l}$ )	Patientenanzahl	Patientenanzahl mit <b>tumorbefallenen</b> SNL
0 - 4	1	1
>4-10	2	1
>10-20	2	0
>20	6	4
Gesamt	11	6

In Tabelle 3 ist die prozentuale Verteilung der Lymphknoten innerhalb und außerhalb des Standarddissektionsgebietes dargestellt. Bei 27,3% der elf metastasierten Prostatakarzinome wäre durch eine alleinige Sentinel-Lymphadenektomie alle tumorbefallenen Lymphknoten detektiert worden. Durch eine alleinige Standarddissektion hingegen wären bei 45,4% Lymphknotenmetastasen entfernt wurden. Bei den restlichen 27,3% waren Sentinel-Lymphknoten und weitere Lymphknoten im Standarddissektionsgebiet tumorbefallen.

Tabelle 3: Prozentuale Verteilung der tumorbefallenen Lymphknoten der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums

	Patientenanzahl	Prozent
nur SNL (innerhalb <b>und</b> außerhalb Standarddissektionsgebiet) tumorbefallen	3	27,3%
nur SNL <b>außerhalb</b> des Standarddissektionsgebietes tumorbefallen	0 von 3	
nur SNL <b>innerhalb</b> des Standarddissektionsgebietes tumorbefallen	3 von 3	
Lymphknoten des Standarddissektionsgebietes <b>und</b> SNL tumorbefallen	3	27,3%
nur Lymphknoten des Standarddissektionsgebietes tumorbefallen (SNL unauffällig)	5	45,4%

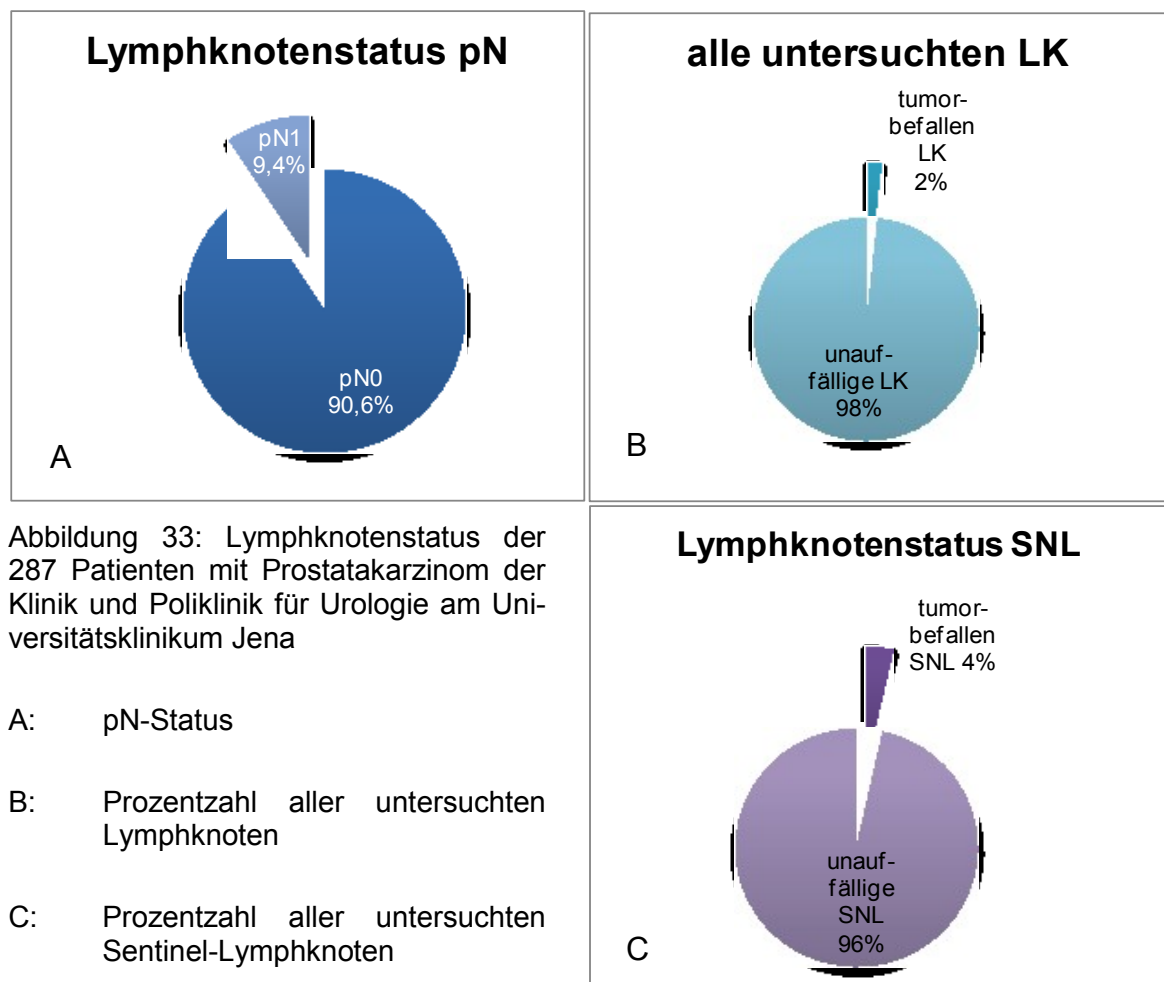
In der Tabelle 4 sind die elf lymphogen metastasierten Tumore der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums dargestellt. Das Standarddissektionsgebiet umfasst die Lymphknoten entlang der Vasa iliaca externa und die Fossa obturatoria. Von diesen elf Patienten mit lymphogener Metastasierung waren bei sechs Patienten der Sentinel-Lymphknoten (außerhalb und innerhalb des Standarddissektionsgebietes) befallen (54,6%). Einzig bei einem Patienten, welcher einen PSA-Wert von 25,2 µg/l aufwies, war ein Sentinel-Lymphknoten außerhalb des Standarddissektionsgebietes befallen. Bei den restlichen fünf der elf lymphogen metastasierten Tumoren waren die

Sentinel-Lymphknoten tumorfrei, jedoch waren die nicht markierten Lymphknoten im Standarddissektionsgebiet (45,4%) tumorbefallen. Bei diesen fünf metastasierten Tumoren ohne tumorbefallener Sentinel-Lymphknoten war bei zweien kein Sentinel-Lymphknoten identifizierbar. Wie zu erwarten war bei Patienten mit lymphogener Metastasierung ein erhöhter PSA-Wert vorhanden. Bei acht dieser elf Patienten war der PSA über 10 µg/l.

Tabelle 4: Patientenauflistung mit nodal metastasiertem (in der Tabelle mit pos. gekennzeichnet) Prostatakarzinom der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums

Patienten mit pN1	Gleason-Score präoperativ	Gleason-Score postoperativ	PSA in µg/l	pT	positive LK	untersuchte LK	Vasa iliaca communis pos. SNL	Vasa iliaca communis Anzahl SNL	Vasa iliaca externa pos. SNL	Vasa iliaca externa Anzahl SNL	Vasa iliaca interna pos. SNL	Vasa iliaca interna Anzahl SNL	Paravesikal pos. SNL	Paravesikal Anzahl SNL	pos. SNL Standard	Anzahl SNL Standard	pos. LK Standard (ohne SNL)	Anzahl LK Standard (ohne SNL)
1	6	7	25,0	3b	4	19	1	1							1	4	2	14
2	8	8	26,0	3a	4	39					0	2	0	7	2	4	2	26
3	7	8	35,0	3b	5	26									1	2	4	24
4	9	9	21,0	3b	2	17	0	1							0	3	1	13
5	8	9	3,2	3b	2	14									2	2	0	12
6	9	7	23,0	3a	1	22					0	1			1	3	0	18
7	7	9	5,1	3b	4	12											4	12
8	7	7	18,9	3b	1	9									0	1	1	8
9	6	9	96,0	3b	11	16											11	16
10	8	9	10,1	3a	1	28	0	2									1	26
11	9	9	8,3	3b	1	21									1	1	0	20

An der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena ist die Verteilung des Lymphknotenstatus nahezu identisch mit der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums, wie Abbildung 33 zeigt. 90,6% aller Patienten hatten tumorfreie Lymphknoten und somit ein pN0 Stadium. Bei den restlichen 9,4% wurde ein pN1 (n = 27 Patienten) Stadium diagnostiziert. Insgesamt waren bei den 287 Patienten von den 5061 untersuchten Lymphknoten 88 tumorbefallen, was einem Anteil von rund 2% entspricht. Betrachtet man bei allen 287 Patienten nur die Sentinel-Lymphknoten, so sind insgesamt nur 34 von 1014 (rund 4%) untersuchten Lymphknoten von Metastasen des Prostatakarzinoms infiltriert.





Im Durchschnitt wurden 17,6 Lymphknoten pro Patient entfernt, von denen sich 16,3 Lymphknoten im Standardgebiet (inklusive den identifizierten Sentinel-Lymphknoten im Standarddissektionsgebiet) befunden haben. Im Durchschnitt wurden 3,5 Sentinel-Lymphknoten pro Patient entfernt. Von denen lagen 2,1 Sentinel-Lymphknoten im Standardgebiet und 1,4 außerhalb (Abbildung 34).

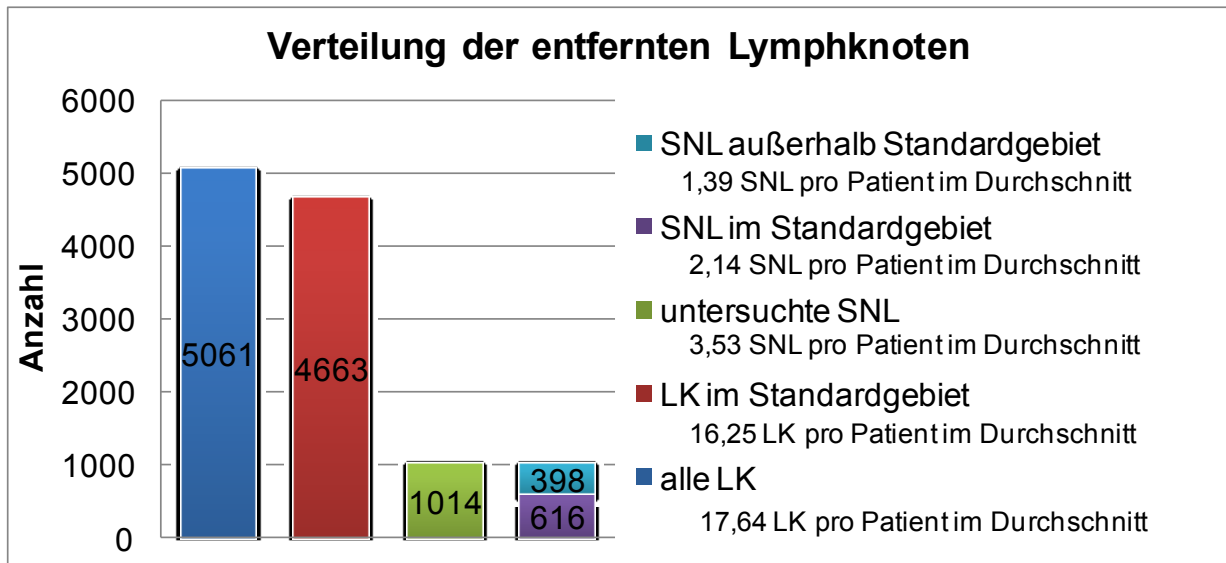


Abbildung 34: Verteilung der Lymphknoten der 287 Patienten der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena.

Tabelle 5: PSA-Wert in Bezug auf tumorbefallene Sentinel-Lymphknoten bei Patienten der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena

PSA ( $\mu\text{g/l}$ )	Patientenanzahl	Patientenanzahl mit <b>tumorbefallenen</b> SNL
0 - 4	1	1
>4-10	7	5
>10-20	7	6
>20	8	4
unbekannt	4	2
Gesamt	27	18

In der Tabelle 5 sind die 27 Patienten der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena mit tumorbefallenen Sentinel-Lymphknoten in Bezug auf den gemessenen PSA-Wert dargestellt. Bei vier der Patienten war der PSA-Wert nicht dokumentiert und man konnte somit keine Aussage treffen.

In Tabelle 6 sind die Patienten mit lymphogener Metastasierung des Prostatakarzinoms dargestellt. Insgesamt haben 13 von 27 Patienten nur einen tumorbefallenen Sentinel-Lymphknoten ohne Nachweis anderer Lymphknotenmetastasen (48,2%). Von diesen liegen bei fünf außerhalb des Standarddissektionsgebietes tumorbefallene Sentinel-Lymphknoten vor. Sieben der 13 Patienten weisen nur einen tumorbefallenen Sentinel-Lymphknoten innerhalb des Standarddissektionsgebietes auf und einer der 13 Patienten zeigt jeweils einen tumorbefallenen Sentinel-Lymphknoten innerhalb und außerhalb des Standarddissektionsgebietes. In 18,5% der lymphogen metastasierten Tumoren sind die Lymphknoten im Standardgebiet, sowie die Sentinel-Lymphknoten tumorbefallen. Neun der 27 lymphogen metastasierten Tumore weisen lediglich in den Lymphknoten des Standarddissektionsgebietes Lymphknotenmetastasen auf ohne tumorbefallene Sentinel-Lymphknoten.

Tabelle 6: Prozentuale Verteilung der tumorbefallenen Lymphknoten der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena

	Patientenanzahl	Prozent
nur SNL (innerhalb <b>und</b> außerhalb Standarddissektionsgebietes) tumorbefallen	13	48,2%
nur SNL <b>außerhalb</b> des Standarddissektionsgebietes tumorbefallen	5 von 13	
nur SNL <b>innerhalb</b> des Standarddissektionsgebietes tumorbefallen	7 von 13	
Lymphknoten des Standarddissektionsgebietes <b>und</b> SNL tumorbefallen	5	18,5%
nur Lymphknoten des Standarddissektionsgebietes tumorbefallen (SNL unauffällig)	9	33,3%

Tabelle 7: Patientenauflistung mit nodal metastasiertem (in der Tabelle mit pos. gekennzeichnet) Prostatakarzinom der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena

[illegible]

Patienten mit pN1	Gleason-Score präoperativ	Gleason-Score postoperativ	PSA in µg/l	pT	positive LK	untersuchte LK	Vasa iliaca communis pos. SNL	Vasa iliaca communis Anzahl SNL	Vasa iliaca externa pos. SNL	Vasa iliaca externa Anzahl SNL	Vasa iliaca interna pos. SNL	Vasa iliaca interna Anzahl SNL	Paravesikal pos. SNL	Paravesikal Anzahl SNL	pos. SNL Standard	Anzahl SNL Standard	pos. LK Standard (ohne SNL)	Anzahl LK Standard ( ohne SNL)
14	8	9	80	3b	4	9											4	9
15	6	7		2c	4	44	4	6							0	1	0	37
16	5	8	10,1	2c	1	12									0	1	1	11
17	7	7	11,7	2c	1	24			1	5					0	1	0	18
18	7	8	6,8	3b	1	18									1	2	0	16
19	9	8	33,3	4	13	21											13	21
20	7	7	5,4	3b	1	32									1	4	0	28
21	9	9	14,8	3b	19	21									5	5	14	16
22	8	9	49,8	2c	2	41	0	5	1	2					1	8	0	26
23	9	9	32,6	3b	2	20									0	1	2	20
24	7	9	9,2	3a	2	12					0	4					2	8
25	7	9	23,9	3b	2	16									1	2	1	14
26	5	7	13,1	2c	1	28					0	1	1	3	0	2	0	22
27	8	8	20	3b	5	9			5	6							0	3

### 5.13 Metastasierungsregion

Anhand der Lokalisation der Lymphknotenmetastasen wurden die folgenden Abbildungen erstellt. An der urologischen Abteilung des Eichsfeld Klinikums wurden, wie zuvor beschrieben, bei 116 insgesamt elf Patienten mit Lymphknotenmetastasen nachgewiesen. In Abbildung 35 ist die Verteilung aller Sentinel-Lymphknoten der metastasierten Tumoren dargestellt. Man erkennt, dass die meisten befallenen Sentinel-Lymphknoten im Standardgebiet der Lymphknotendissektion lagen. Lediglich ein tumorbefallener Sentinel-Lymphknoten war außerhalb des Standardgebietes angetroffen worden.

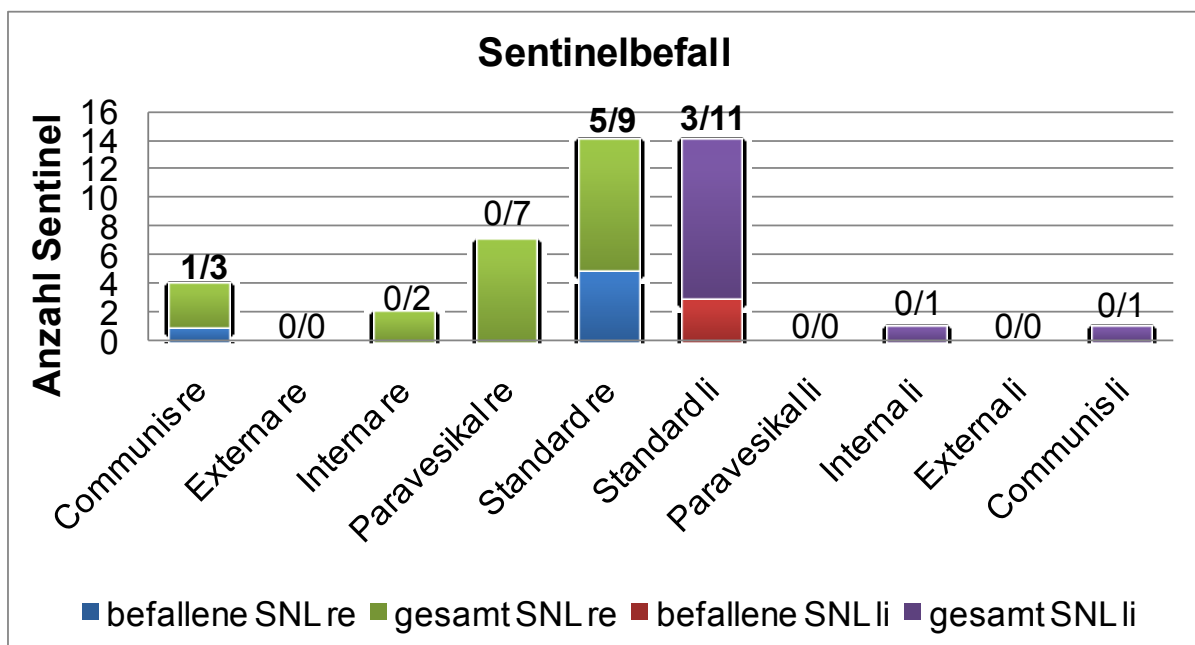


Abbildung 35: Sentinelbefall der insgesamt elf Patienten mit lymphogen metastasiertem Prostatakarzinom der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums

In Abbildung 36 ist der Anteil der Sentinel-Lymphknoten an allen Lymphknoten dargestellt. Dabei sind alle Lymphknoten der elf metastasierten Tumoren aufgeführt. Insgesamt waren 36 Lymphknoten von 223 tumorbefallen. Davon waren neun entnommenen Sentinel-Lymphknoten tumorbefallen, von denen 20 innerhalb und 14 außerhalb des Standardgebietes lagen.

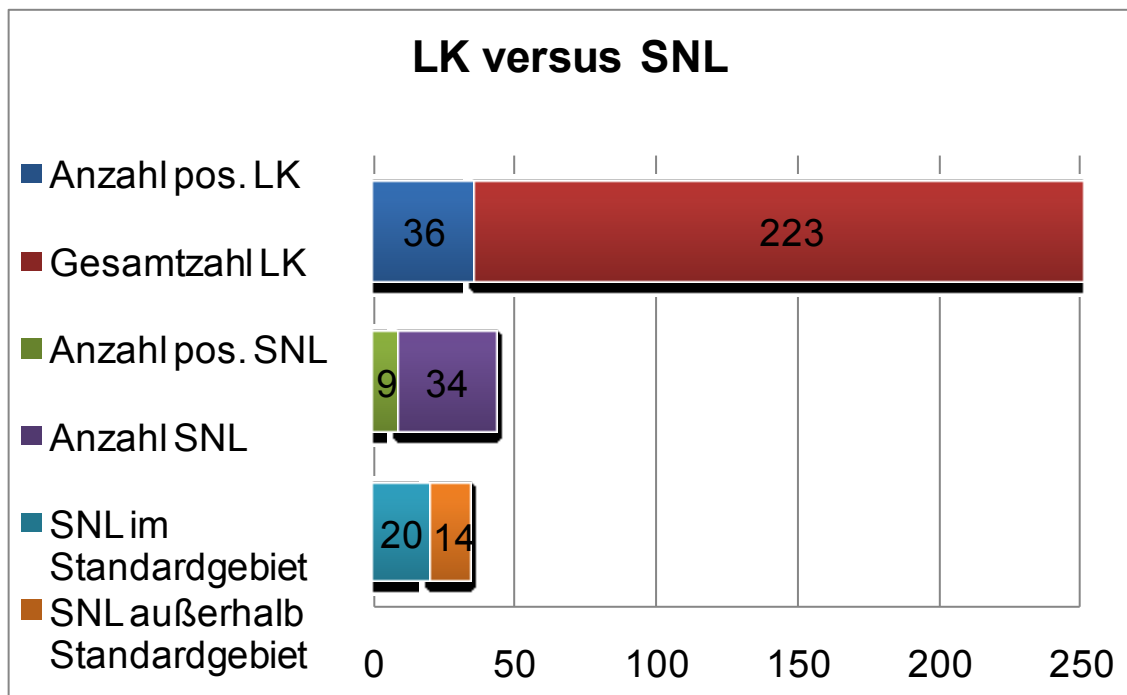


Abbildung 36: Verteilung der Lymphknoten der elf metastasierten Tumore der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums

Die Abbildung 37 demonstriert die Verteilung aller Sentinel-Lymphknoten der 27 von 287 lymphogen metastasierten Tumore der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena. Insgesamt waren 19 Sentinel-Lymphknoten außerhalb des Standardlymphknotengebietes tumorbefallen.

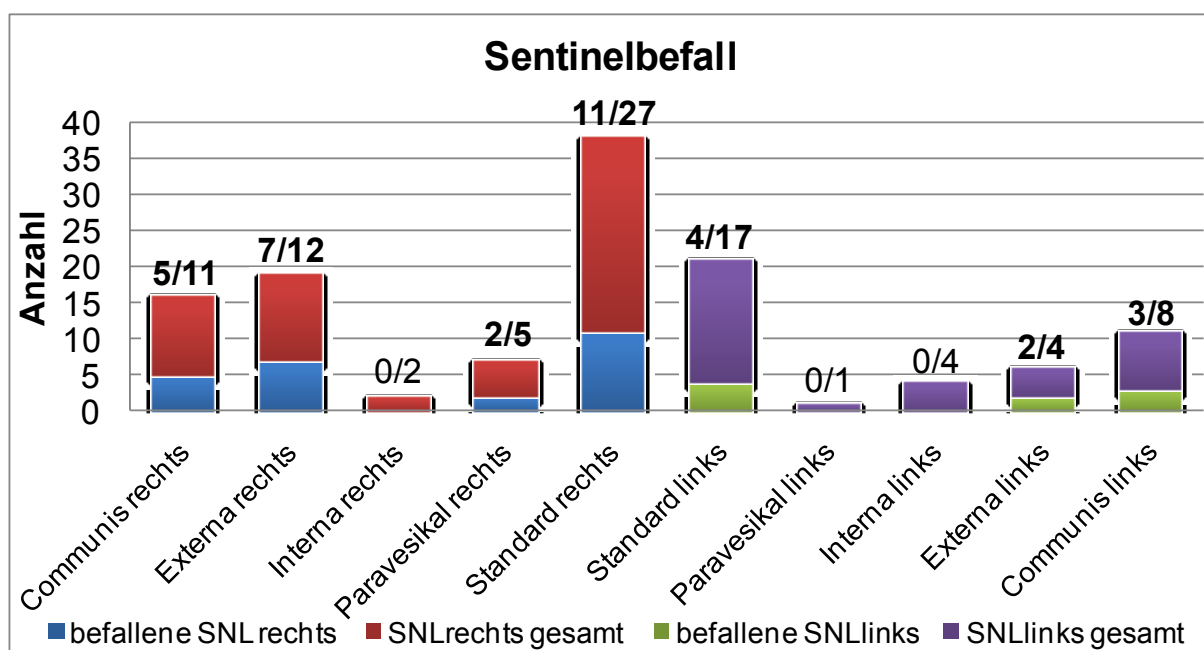


Abbildung 37: Sentinelverteilung der insgesamt 27 Patienten mit lymphogen metastasiertem Prostatakarzinom der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena

In Abbildung 38 ist die Verteilung zwischen Lymphknoten und Sentinel-Lymphknoten dargestellt. Bei den 27 Patienten mit metastasierten Tumoren wurden insgesamt 563 Lymphknoten entnommen, von denen 88 tumorbefallen waren. Insgesamt waren 91 als Sentinel-Lymphknoten deklariert. Davon waren insgesamt 34 Sentinel-Lymphknoten tumorbefallen. Die Verteilung der 91 entfernten Sentinel-Lymphknoten belief sich auf 44 innerhalb und 47 außerhalb des Standardgebietes.

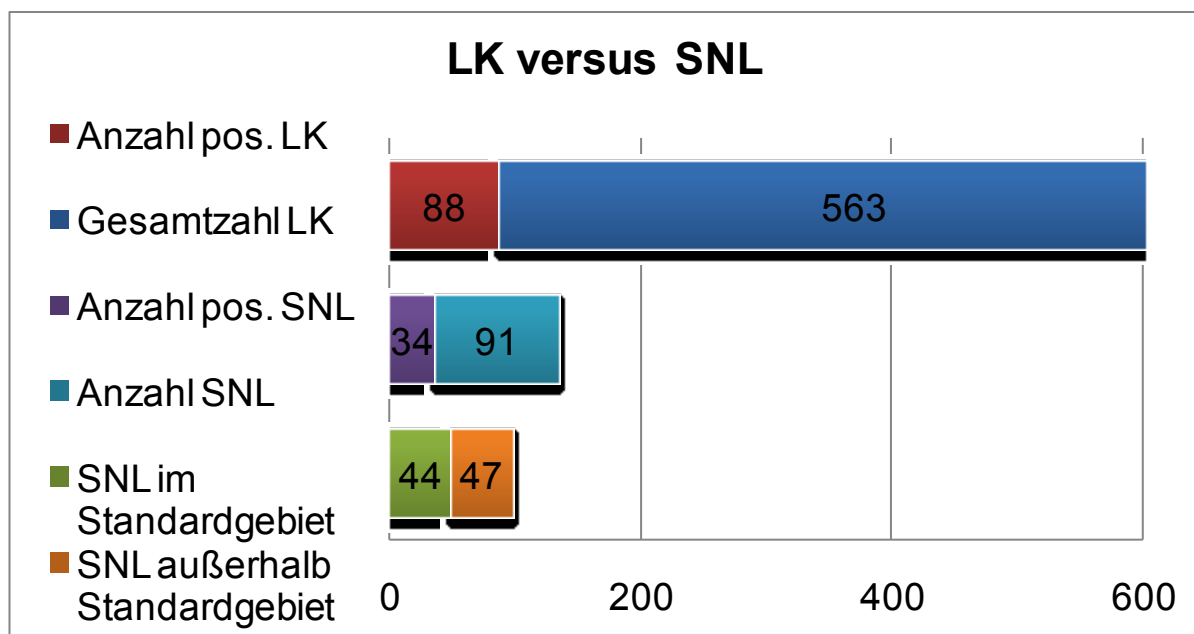


Abbildung 38: Verteilung der Lymphknoten der 27 metastasierten Tumoren der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena

In der Tabelle 8 sind die metastasierten Tumore der 38 Patienten der insgesamt 403 Patienten beider urologischen Kliniken, der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums und der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena, dargestellt. Insgesamt sind zehn Tumore mit außerhalb des Standarddissektionsgebietes tumorbefallenen Sentinel-Lymphknoten mit unterschiedlichem PSA-Wert und Gleason-Score eingetragen. Ein Patient weist tumorbefallene Sentinel-Lymphknoten im Vasa-Iliaca-communis- und -externa-Gebiet auf. Dieser Patient steht in der folgenden Tabelle jeweils in Klammern. Man erkennt, dass die meisten zusätzlich entfernten und tumorbefallenen Sentinel-Lymphknoten im Arteria-iliaca-externa-Gebiet und danach im Arteria-iliaca-communis-Gebiet gefunden wurden.

Tabelle 8: Verteilung der Sentinel-Lymphknoten außerhalb des Standardgebietes für Lymphknotendisektion beider Kliniken

Sentinel-Lymphknoten außerhalb des Standarddissektionsgebietes	Patientenanzahl mit tumorbefallenen Sentinel-Lymphknoten	PSA-Wert (µg/l) der einzelnen Patienten	präoperativer Gleason-score
Vasa iliaca communis	3 (+ 1)	25,2 21,5 unbekannt (unbekannt)	6 9 6 (9)
Vasa iliaca externa	4 (+ 1)	7,29 11,7 49,8 20,0 (unbekannt)	7 7 9 8 (9)
Vasa iliaca interna	0		
paravesikal	2	13,6 13,1	7 5



### 5.14 Tumorbefallener Schnittrand

In allen Prostatektomiepräparaten wurden die Schnittränder beurteilt. Dazu wurden die Resektionsränder mit Tusche markiert und repräsentative Areale entnommen und eingebettet. Dabei wurde an der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums (Abbildung 39) bei 101 Patienten (87,1%) ein tumorfreier Resektionsrand beschrieben und bei 15 Patienten (12,9%) wurde eine R1-Situation festgestellt. Das bedeutet, dass bei diesen Patienten an der Schnittgrenze Tumorzellen mikroskopisch nachweisbar waren. Demgegenüber ist an der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena (Abbildung 40) bei insgesamt 231 Patienten (80,5%) eine R0-Situation festgestellt worden und bei 56 Patienten (19,5%) lag eine R1-Situation vor, ebenfalls pT-unabhängig betrachtet.

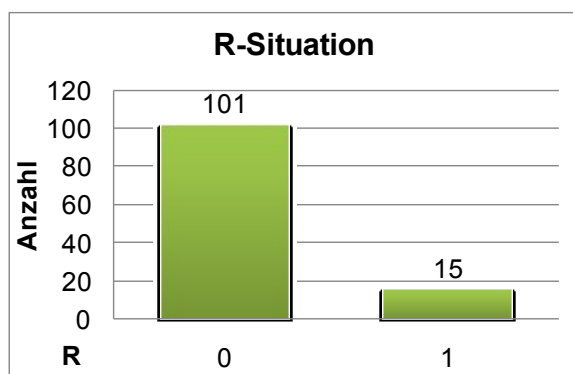


Abbildung 39: pT-unabhängige Schnittränder der Prostatakarzinome der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums

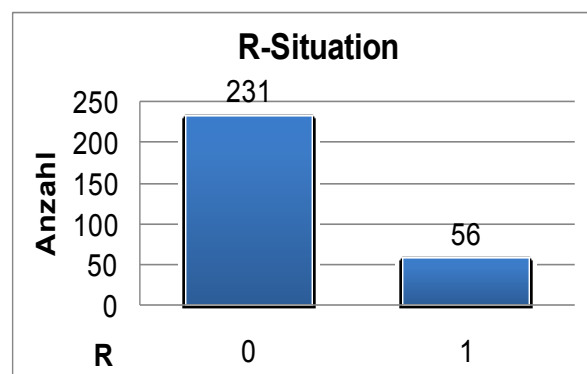


Abbildung 40: pT-unabhängige Schnittränder der Prostatakarzinome der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena

In der Darstellung der Schnittränder der Prostatektomiepräparate der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums (Abbildung 41) erkennt man, dass die meisten R1-Situationen bei einem Tumorstadium pT3a vorlagen. Wie man bei der Einzelverteilung der Tumorstadien erkennt ist pT2c (n = 74) das meist diagnostizierte Tumorstadium. Das zweithäufigste Tumorstadium mit 16 Patienten war pT3a. Bei vier von 12 Patienten mit R1 liegt ein pT3b-Stadium vor. Sieben von 16 Patienten weisen ein pT3a-Stadium auf. Jedoch wurde bei vier von 74 Patienten mit pT2c ebenfalls eine R1-Situation festgestellt.

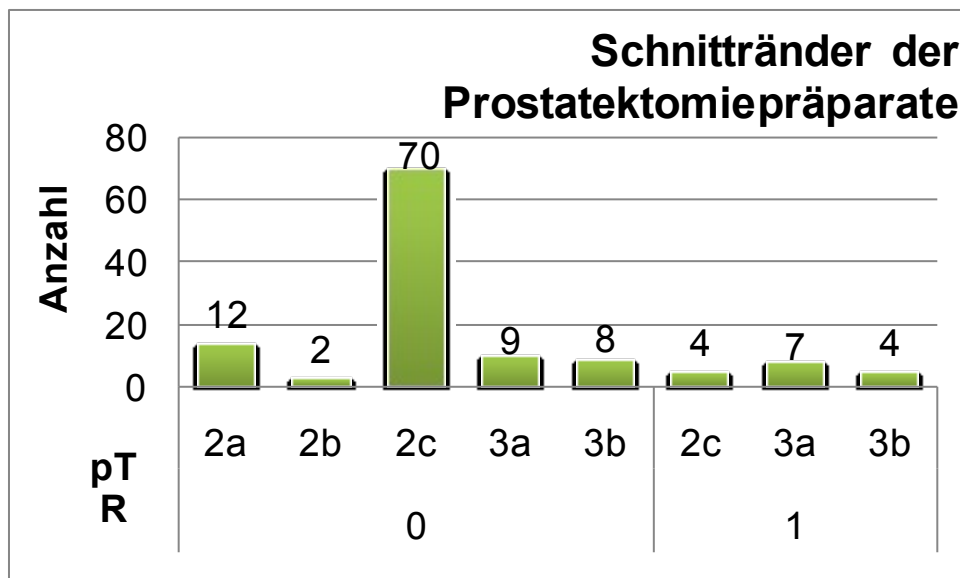


Abbildung 41: pT-abhängige Schnittränder der Prostatektomiepräparate der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums

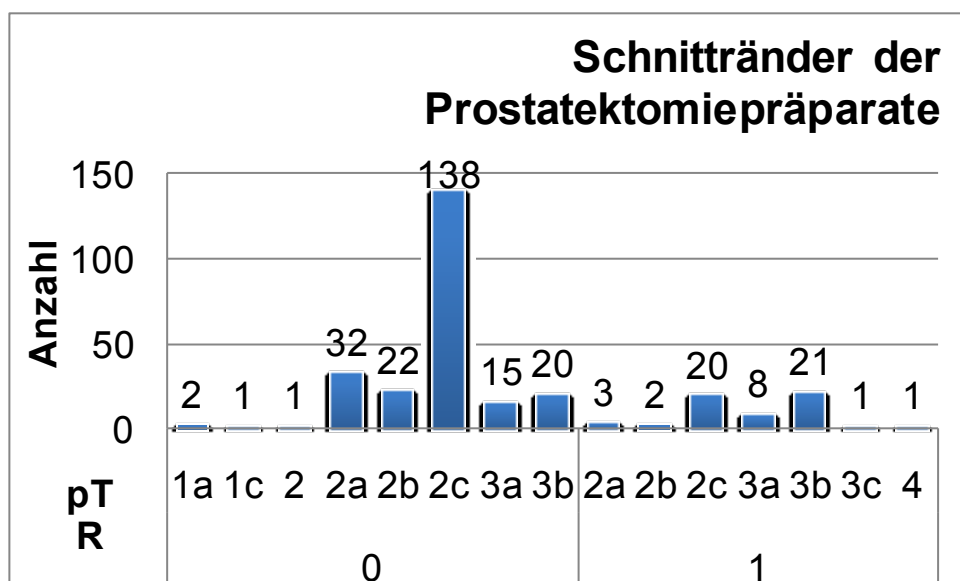


Abbildung 42: pT-abhängige Schnittränder der Prostatektomiepräparate der der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena

Bei der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena (Abbildung 42) erkennt man bei der Betrachtung der Schnittränder der Prostatektomiepräparate ebenfalls den Hauptanteil der R1-Situation bei höheren Tumorstadien. Bei dem Tumorstadium pT3b sind die meisten tumorbefallenen Schnittränder bei 21 von 41 Pati-

enten zu verzeichnen. Insgesamt lag bei acht von 23 Patienten mit dem Stadium pT3a eine R1-Situation vor. Von den 221 organbegrenzten Prostatakarzinomen hatten 25 einen positiven Schnittrand, der in den allermeisten Fällen apikal nachweisbar war.

## 6 Diskussion

Der Stellenwert einer effektiven Diagnostik und stadiengerechten Therapie ist für die Lebensqualität nach Prostatakarzinombehandlung hoch, zumal dies eine häufige Tumorerkrankung darstellt. Die Wahl der Therapie orientiert sich am jeweiligen präoperativen Tumorstadium. Speziell beim lokal begrenzten Prostatakarzinom stellt die radikale Prostatektomie einen kurativen Therapieansatz dar, besonders wenn die Patienten nur wenige Nebenerkrankungen aufweisen und unter 70 Jahren alt sind. In der vorliegenden Arbeit wurde ausschließlich die operativ-kurative Therapieoption beleuchtet, daher kann auf das Aufführen weiterer kurativer oder palliativer Therapievarianten verzichtet werden. Eine neoadjuvante Hormontherapie fand an beiden Kliniken bei etwa demselben Patientenanteil statt (12,1% in der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums und 7,3% an der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena). Seit Jahren wird die offene retropubische radikale Prostatektomie, welche in einer standardisierten, nervenerhaltenden Technik nach Walsh (Walsh et al. 1983) schnelle Verbreitung fand mit niedrigen Morbiditätsraten (Augustin et al. 2002, Begg et al. 2002, Benoit et al. 2000, Hegarty und Kaouk 2006, Heinzer et al. 1997, Hull et al. 2002, Lepor et al. 2001, Salomon et al. 2002, Schumacher et al. 2006, Thompson et al. 1999), durchgeführt.

Bei der Auswertung beider urologischer Zentren lagen die Daten aus einem Vier-Jahres-Zeitraum von 2007 bis 2010 vor. In der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums war ein mittleres Lebensalter von 66,4 Jahren und eine mittlere Verweildauer von 16,6 Tagen bei 116 Patienten zu eruieren. An der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena war bei den 287 eingeschlossenen Patienten ein mittleres Lebensalter von 65,6 Jahren und eine mittlere Verweildauer im Krankenhaus von 13,5 Tagen ermittelt worden. Ebenso war die Verteilung der Patienten in Hinblick auf das TNM-Stadium annähernd gleich. In der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums war bei den meisten Patienten ein pT2c-Stadium diagnostiziert worden (n = 74, entspricht 63,8%). Beim Nodalstatus waren bei 9,5% des Patientengutes Lymphknotenmetastasen nachgewiesen worden. In der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena war pT2c ebenfalls das meist vertretene Tumorstadium (n = 158, entspricht 55,1%). Auch hier waren 9,4% pN1-Stadien ange-

troffen worden. Der Grad der Lymphknotenmetastasierung hängt von einer Reihe Faktoren ab, wie zum Beispiel dem Grading und dem Tumorstadium (Tokuda et al. 2010). In beiden Zentren lagen bei keinem Patienten Fernmetastasen vor. Hinsichtlich des histologischen Gratings machte in beiden urologischen Zentren das G2-Stadium die Mehrheit aus (69% der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums und 53,6% der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena).

Bei der Erstellung der Partin-Tafel wurde die Version des Jahres 2001 verwendet, da neuere Versionen keine klinisch bedeutenden Unterschiede lieferten (Bonstingl 2009). Der Nachteil der Partin-Tafeln besteht darin, dass nur Wahrscheinlichkeiten der Tumorausbreitung sowie des Lymphknotenbefalls vorhergesagt werden. Normogramme kombinieren mehrere Parameter um eine Einschätzung des pathologischen Tumorstadiums zu ermöglichen. Dabei beziehen sich die Aussagen zur Lymphknotenmetastasierung auf die zur Verfügung stehenden Ergebnisse der Standardlymphadenektomie und sind somit oft zu niedrig oder falsch negativ (Weckermann et al. 2007a). Die S3-Leitlinie sieht bei Patienten mit niedrigem Risiko (cT1c und PSA unter 10 µg/l und Gleason-Score unter 6) den Verzicht auf die Lymphadenektomie vor. Jedoch existiert auch ein Statement, welches besagt, dass bei ausgedehnter Lymphadenektomie die Rate an nodal positiven Befunden höher ist und somit durch ein exaktes Staging bei positiven Befunden eine adjuvante Therapie ermöglicht werden kann (Deutsche Gesellschaft für Urologie 2009). Verschiedene Studien haben gezeigt, dass sich bei einer extendierten Lymphadenektomie (Entnahme der Lymphknoten entlang der Fossa obturatoria, parailiakal und entlang der Vena iliaca interna) die Anzahl insgesamt sowie die der mikrometastatischen Lymphknoten nahezu verdoppelt (Heidenreich und Ohlmann 2005). In der vorliegenden Arbeit waren in der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums bei insgesamt 9,5% aller 116 Patienten die Tumore lymphogen metastasiert. Laut Aussage der Partin-Tafeln wären 7,1% zu erwarten gewesen. Eine mögliche Ursache für dieses Ergebnis wäre die stark untersucherabhängige Einschätzung des klinischen Tumorstadiums (Aus et al. 2005, Oesterling 1993). An der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena waren ebenfalls bei insgesamt 9,4% der untersuchten 287 Patienten Lymphknotenmetastasen vorhanden. Die Partin-Tafeln konnten nicht ausgewertet werden. Zu dieser Auswertung gehören der PSA-Wert, der präoperative Gleason-Score, so-

wie das klinische Tumorstadium. Letzteres wurde nicht immer in der Patientenakte dokumentiert, so dass auf die Anwendung der Partin-Tafeln verzichtet wurde. In der Literatur gibt es verschiedene Angaben zur Häufigkeit der Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit Prostatakarzinom. Ursächlich vermutet man Unterschiede der Patientenkollektive, der Operationstechniken oder der histologischen Aufarbeitungsmethoden. Beide Zentren dieser Studie haben eine gleich hohe lymphogene Metastasierungsrate von rund 9%. Die Auswertung der Partin-Tafeln der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums zeigt die Unterschätzung der vermuteten Lymphknotenmetastasen. Diese Einschätzungsmethode ist in Kombination mit der Sentinelmarkierung somit nur bedingt anwendbar.

Die Höhe des PSA-Blutspiegels wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Man darf nicht vergessen, dass das PSA kein tumorspezifischer, sondern ein organspezifischer Marker ist und somit könnten erhöhte Werte auch durch eine benigne Prostatahyperplasie mit obstruktiver Miktionsstörung bzw. nachfolgendem akuten Harnverhalt, durch Entzündungen, iatrogen oder durch sportliche Betätigung hervorgerufen werden. Allerdings wird im Prostatakarzinom 10-mal mehr PSA produziert als im benignen Gewebe (Benson et al. 1992, Stamey et al. 1987). Der PSA-Wert wurde hier in vier Gruppen eingeteilt. Dabei waren in der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums die meisten Patienten in der Gruppe mit PSA-Blutspiegel zwischen 10 und 20 µg/l ( $n = 54$  von 116 Patienten gesamt). In der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena waren ebenfalls die meisten Patienten in dieser Gruppe ( $n = 159$  von 287 Patienten gesamt). Diese Werte sind mit anderen Publikationen vergleichbar (Bianco et al. 2005, Catalona und Smith 1998, Hull et al. 2002, Khan et al. 2003, Park et al. 2007, Salomon et al. 2002, Vis et al. 2006). In mehreren Studien wurde der PSA-Wert bei Diagnosestellung als Prädiktor bezüglich des biochemischen Progresses dargestellt (Catalona und Smith 1998, D'Amico et al. 1998, Freedland et al. 2006, Hull et al. 2002).

Der Gleason-Score der diagnostischen Feinnadelbiopsie ist ein anerkannter Prognosefaktor und liefert im Zusammenhang mit anderen Untersuchungsbefunden einen Hinweis für die Wahl des therapeutisch-onkologischen Vorgehens bezüglich der Prostatakarzinom-Erkrankung (Narain et al. 2001). Somit erscheint es wichtig, dass

der stanzbiopsische und der postoperative Gleason-Score übereinstimmen. Denn nur durch eine ausreichende Spezifität ist der prognostische Wert ausreichend. In der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums bildet präoperativ der Gleason-Score 5 und 6 den Hauptanteil der Patienten (57,8%). Postoperativ waren die meisten Patienten in der Gruppe mit Gleason-Score 7 (48,3%) eingeordnet worden. Beim Vergleich des prä- und postoperativen Gleason-Score im Gesamtkollektiv entsteht das Bild eines präoperativ zu niedrig eingeschätzten Befundes. Betrachtet man den Gleason-Score-Shift der einzelnen Patienten so erkennt man, dass der Hauptanteil (52,6%) korrekt eingeschätzt wurde, allerdings eine deutliche Streuung aufweist, die aufgrund der geringen Patientenzahlen statistisch nicht weiter ausgewertet wurde. An der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena ist das Ergebnis des prä- und postoperativen Gleason-Score praktisch identisch, nämlich 5 und 6 (präoperativ 62,4% und postoperativ 48,1%). Beim Vergleich des prä- und postoperativen Gleason-Score im Gesamtkollektiv entsteht das Bild eines präoperativ zu niedrig eingeschätzten Befundes, ebenso wie bei den Patienten der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums. Der Gleason-Score-Shift von prä- und postoperativer Zuordnung der einzelnen Patienten zeigt, dass der Hauptanteil (49,8%) korrekt eingeschätzt wurde. Bei 36,2% war der präoperative Befund im Vergleich zum endhistologischen Befund zu niedrig eingeschätzt worden ist. Somit sind diese Patienten präoperativ onkologisch zu niedrig klassifiziert. Bei 13,9% lag postoperativ ein niedrigerer Gleason-Score vor.

Grund dafür kann u.a. das Nebeneinander verschiedener Stadien im selben Tumorgewebe sein, sodass durch verschiedene, schlussendlich im Millimeterbereich zufällig ausgewählte Biopsieareale auch verschiedene, nichtrepräsentative Befunde generiert werden. Gerade durch die sehr unterschiedlichen Wachstumsmuster des Prostatakarzinoms wird dieser Effekt begünstigt. Weitere Fehlermöglichkeiten können aus der Probengewinnung, aus unzureichender sonographischer Darstellung der Prostata, aus falschem Umgang mit den entnommenen Materialien (Humphrey 2004) oder aus fehlerhafter Beurteilung aus einer inhomogenen Tumormasse resultieren. Ein hoher Anteil des präoperativ zu gering bewerteten Grading in der Prostatastanzbiopsie im Gegensatz zum endhistologischen Ergebnis war vor allem bei Tumoren mit präoperativ niedrigerem Gleason-Score zu beobachten. Allgemein kann man sagen,

dass der präoperativ bestimmte Gleason-Score im Vergleich zum postoperativ bestimmten überwiegend zu niedrig bewertet wurde (40,5% der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums und 36,2% der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena). Das bedeutet, dass dieser Parameter gerade in der Phase der Entscheidungsfindung des onkologischen Vorgehens nicht herangezogen werden darf, da er für ein sinnvolles Staging ungeeignet ist.

Dies scheint kein außergewöhnliches Ergebnis darzustellen, da es auch in anderen Studien in vergleichbarer Zahl nachzulesen ist. Insgesamt kann man aus der Literatur entnehmen, dass bei etwa 40% aller diagnostischen Biopsien im Vergleich zum endhistologischen Ergebnis das Tumorstadium unterschätzt und bei etwa 18% überschätzt wird. Beim Gleason-Gradingsystem ist eine exakte Korrelation der prä- und postoperativen histologischen Ergebnisse in 43% der Fälle beschrieben, 42% der Biopsieergebnisse werden unterschätzt und 15% überschätzt (Humphrey 2004). Andere Studien zeigten ebenfalls unterschätzte Werte von 40 bis 50% (Djavan et al. 1998, King und Long 2000, Mills und Fowler 1986).

In der nachfolgenden Tabelle 9 sind verschiedene Studienergebnisse bezüglich der R1 Situation bei der retropubischen radikalen Prostatektomie angegeben. Man erkennt, dass in allen aufgeführten Studien das Tumorstadium pT2 prozentual das häufigste ist. Bei der Betrachtung der Schnittränder in Bezug auf das Tumorstadium ist zu erkennen, dass bei einem höheren Tumorstadium vermehrt mit einem tumorbefallenen Schnittrand zu rechnen ist. Das Tumorstadium pT2c beschreibt, dass in beiden Prostataseitenlappen Krebszellen vorhanden sind und dass kein extrakapsuläres Wachstumsmuster vorliegt. Das Tumorstadium pT3a beinhaltet extrakapsuläres Wachstum und bei pT3b liegt eine Infiltration in die Samenblase(n) vor. Die Verteilung des Gleason-Score ist in allen aufgeführten Studien ähnlich.



Tabelle 9: Vergleich von Studienergebnisse bezüglich der R1-Situationen

Autor/Jahr	n (Pat.)	pT in %	R1 in %	Gleason- Score in %
Park et al. 2007	169	pT2: 72,8% pT3: 26,5%	pT2: 30,5% pT3: 46,7%	2-6: 39,0% 7-10: 61%
Salomon et al. 2002	145	pT2: 62,1% pT3a: 17,2% pT3b: 20,6%	pT2: 18,8% pT3: 52,7%	6 (Median)
Khan et al. 2003	1288	pT2: 66,5% pT3: 31,8%	pT2: 23,4% pT3: 49,7%	6 (Median)
Bianco et al. 2005	1746	pT2: 64,0% pT3: 32,0%	12,0% (gesamt)	2-6: 49,0% 7-10: 51,0%
Catalona, Smith 1998	1778	pT2: 64,0% pT3: 34,0%	pT2: 10,8% pT3: 29,6%	2-4: 12,3% 5-7: 77,3% 8-10: 10,4%
Vis et al. 2006	281	pT2: 75% pT3a: 17,4% pT3b: 7,5%	23,5% (gesamt)	2-6: 58,7% 7-10: 41,3%
Hull et al. 2002	1000	pT2: 63,4% pT3: 35,8%	12,8% (gesamt)	6 (median)
<b>Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums 2007-2010</b>	<b>116</b>	<b>pT2: 75,9% pT3: 24,1%</b>	<b>pT2: 3,4% pT3: 9,5%</b>	<b>2-4: 2,6% 5-6: 29,3% 7: 48,3% 8-10: 19,8%</b>
<b>Klinik und Poli- klinik für Urologie am Universitäts- klinikum Jena 2007-2010</b>	<b>287</b>	<b>pT2: 76,0% pT3: 22,7%</b>	<b>pT2: 8,7% pT3: 10,4%</b>	<b>2-4: 2,1% 5-6: 48,1% 7: 30,6% 8-10: 19,2%</b>

Bei 12,9% aller Patienten aus der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums ist der Tumor nicht vollständig im Gesunden entfernt worden, da der Schnitttrand der Operationspräparate mikroskopisch tumorbefallen war. Somit lag eine R1-Situation vor. Speziell war dies bei 3,4% der Patienten mit pT2-Stadium und 9,5% mit pT3-Stadium der Fall. Dagegen war an der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena bei 19,5% aller Patienten der Schnitttrand der Operationspräparate mikroskopisch tumorbefallen. Aufgeteilt waren es 8,7% pT2-Stadium, 10,4% pT3-Stadium und 0,4% pT4-Stadium. Als Ursache für eine R1-Resektion wird grundsätzlich ein unzureichendes Resektionsausmaß angenommen. Allerdings sind anatomische Besonderheiten, radikalitätsreduzierende Nebenerkrankungen und die intraoperative Manipulationen Ursache dieser unbefriedigenden Tatsache. Bei der Aufarbeitung der Schnitttränder an der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena war die histologische Aufarbeitung des apikalen Schnitttrandes teilweise unterschiedlich, dies hatte nach Einzelfallanalysen jedoch keine Auswirkung auf dieses Studienergebnis. Die Rate an R1-Resektionen nahm in den letzten Jahren kontinuierlich ab. Gründe dafür sind verbesserte Operationstechniken und die Zunahme niedriger Tumorstadien im Krankengut durch Früherkennungsuntersuchungen. Unverändert ist die Erfahrung des Operateurs ein wesentlicher Faktor für bessere Resektionsergebnisse. Da die Rate an R1-Resektionen einen Einfluss auf die Rezidivrate des Prostatakarzinoms (Salomon et al. 2003) hat, werden an diesem Punkt weitere Anstrengungen unternommen um die Operationspräzision zu steigern. Die meisten R1-Resektionen entstehen apikal, da es wichtig ist, den externen Sphinkter zu schonen und einen möglichst langen Harnröhrenstumpf zu erhalten. Dies ist für die postoperative Kontinenz und somit für die Lebensqualität von entscheidender Bedeutung. Weiterhin spielt es eine enorme Rolle, ob eine nervenerhaltende radikale Prostatektomie stattgefunden hat. In diesen Fällen ist operationsbedingt, insbesondere bei organbegrenzten Tumoren, die Gefahr einer „R1-Resektion“ gegeben, da die zu erhaltenden Nerven direkt unter der periprostatischen Kapsel liegen. In mehreren Studien sind R1-Resektionsraten zwischen 12% und 52,7% bei radikaler Prostatektomie angegeben (Bianco et al. 2005, Catalona und Smith 1998, Hull et al. 2002, Khan et al. 2003, Park et al. 2007, Salomon et al. 2002, Vis et al. 2006).

Dem Nutzen der Durchführung einer Lymphadenektomie während der radikalen Prostatektomie liegen zwei Aspekte zu Grunde. Zum einem der histopathologische, zum anderen der kurative Aspekt. Für die Prognose des Prostatakarzinoms spielt die lymphogene Metastasierung eine ausschlaggebende Rolle. Das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen gilt als ungünstiger Prognosefaktor (Cheng et al. 2005, Herman et al. 2000). Es wurde sogar der Beweis erbracht, dass die Anzahl der tumorbefallenen Lymphknoten mit der Länge des progressionsfreien Intervalls negativ korreliert (Bader et al. 2003). Aus dem Lymphknotenstatus ergeben sich therapeutische Konsequenzen bezüglich einer kurativen oder palliativen Situation. Patienten mit operativ entfernten Lymphknotenmetastasen weisen bisweilen ein rezidivfreies Überleben von über 10 Jahren auf. Dies ist ein Indiz dafür, dass eine komplette postoperative Tumorfreiheit (R0-Resektion) inklusive der Lymphknotenmetastasenentfernung kurativ sein könnte (Burkhard und Studer 2004). Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch Bader (Bader et al. 2003) bei Patienten mit minimalen Lymphknotenbefall nach radikaler Prostatektomie und akribischer Lymphknotenentfernung ohne anschließende adjuvante Chemotherapie. In einer weiteren Studie von Zwergel wurden Patienten mit tumorbefallenen Lymphknoten nach radikaler Prostatektomie und adjuvanter Androgenblockade untersucht. Die laborchemische progressionsfreie 5-Jahres-Überlebensrate betrug 77,4%, die 10-Jahres-Überlebensrate 53,0% und die 15-Jahres-Überlebensrate 33,7% (Zwergel et al. 2004). Boorjian untersuchte ebenfalls Patienten nach radikaler Prostatektomie mit lymphogener Metastasierung von denen 89,7% eine adjuvante Hormontherapie erhalten hatten. Die progressionsfreie 10-Jahres-Überlebensrate betrug dabei 56%. Zusätzlich wurden die Patienten noch nach Anzahl befallener Lymphknoten differenziert. Es zeigte sich, dass je mehr Lymphknoten tumorbefallen waren, desto niedriger war das progressionsfreie Überleben (Boorjian et al. 2007). In einer anderen Studie mit lymphogen metastasierten Karzinomen nach radikaler Prostatektomie, wobei insgesamt 30% dieser Patienten eine adjuvante Therapie erhielten, betrug die progressionsfreie 5-Jahres-Überlebensrate 80%, die 10-Jahres-Überlebensrate 65% und nach 15 Jahren waren noch 58% der Patienten rezidivfrei (Daneshmand et al. 2004).

Um den Lymphknotenstatus zu erfassen gibt es mehrere Möglichkeiten. In den vergangenen Jahren konnte gezeigt werden, dass auf Grund der geringen Sensitivität

und Spezifität ein präoperatives Staging beim klinisch organbegrenzten Prostatakarzinom schwierig ist (Borre et al. 2005, Tiguert et al. 1999). Eine Möglichkeit den Lymphknotenstatus zu ermitteln stellen Normogramme dar, wobei das meist verwendete von Partin entwickelt wurde (Partin et al. 1997, Partin et al. 2001). Mit Hilfe des PSA-Werts, des klinischen Tumorstadiums und des präoperativen Gleason-Score kann die Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein tumorbefallener Lymphknoten berechnet werden. Die bisherigen bildgebenden Untersuchungsverfahren haben nur eine geringe Sensitivität und Spezifität. Die Diffusions-gewichtete Magnetresonanztomografie mit ultrakleinen Teilchen aus Eisenoxid (USPIO) sollte eine Unterscheidung zwischen benignen und malignen Lymphknoten erlauben. Diese Methode soll auch Lymphknotenmetastasen darstellen, welche eine normale Größe aufweisen. Jedoch ist dieses Verfahren noch nicht in die klinische Routine übergegangen (Mattei und Danuser 2011). Alle bisherigen routinemäßig angewandten präoperativen Stagingvarianten sind allerdings nicht ausreichend genau. Daher bleibt einzig die pelvine Lymphadenektomie zugleich mit onkologischer Sanierung als intraoperatives Staging erfolgversprechend. Die Ergebnisse liegen dann erst postoperativ nach histologischer Untersuchung vor, weisen aber eine sehr hohe Sensitivität auf. Eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung ist nur gering aussagekräftig (Song et al. 2010). Bei tumornegativem Befund ist eine weitere lymphogene bzw. hämatogene Metastasierung unwahrscheinlich, jedoch nicht ausgeschlossen. Die Sensitivität ist im Vergleich zu CT/MRT (50-60%) deutlich höher (Bezzi et al. 1988, Golimbu et al. 1981, Hricak et al. 1987, Wolf et al. 1995).

Bei der minimalen Lymphadenektomie werden die obturatorischen Lymphknoten und bei der Standardlymphadenektomie zusätzlich die Vasa-iliaca-externa-Lymphknoten entfernt. Bei der ausgedehnten Lymphadenektomie erfolgt zusätzlich die Lymphknotenentfernung entlang der Vasa iliaca interna und des Nervus obturatorius. Der Lymphabfluss erfolgt entlang der Gefäße des kleinen Beckens. Schumacher empfiehlt eine ausgedehnte Lymphadenektomie vor der radikalen Prostatektomie (Schumacher et al. 2005). Trotzdem wurde dies nicht zum Standardverfahren und ist daher auch nicht in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie (Deutsche Gesellschaft für Urologie 2009) gefordert. 2002 wurde von Heidenreich die extensive Lymphadenektomie beschrieben, die zu einer vermehrten Entfernung von positiven

Lymphknoten geführt hat (Heidenreich et al. 2002). Heidenreich forderte die Lymphadenektomie der iliakalen Lymphknoten bei Patienten, die ein hohes Risiko für tumorbefallene Lymphknoten aufweisen, z.B. bei einem PSA-Spiegel über 10,5 µg/l und einem Gleason-Score über 7 (Heidenreich et al. 2002). Die Lymphadenektomie mit Erweiterung der Dissektion bis zur Aorta bzw. zu den inguinalen Lymphknoten brachte den Beweis, dass nur zu 38% in der klassischen Region und zu 25% in der internen Region metastasierte Lymphknoten nachweisbar sind (Schumacher et al. 2008). In einer weiteren Studie wurden die Ergebnisse einer Standardlymphadenektomie mit denen einer ausgedehnten Lymphadenektomie verglichen. Bei einer ausgedehnten Lymphadenektomie werden folglich mehr Lymphknoten entfernt. Dabei konnte gezeigt werden, dass bei mehr Patienten Lymphknotenmetastasen erkannt würden (Heidenreich et al. 2002). In einer anderen Studie wurde gezeigt, dass bei einer ausgedehnten Lymphadenektomie in 24% der Fälle Lymphknotenmetastasen nachweisbar sind und nahezu 60% der Patienten in der Interna-Region metastasierte Lymphknoten aufgewiesen haben, fast 20% ausschließlich dort (Bader et al. 2002). Es zeigten viele Arbeiten die Wichtigkeit der Interna-Region für die Lymphadenektomie. Weckermann brachte den Beweis, dass etwa 20% (1055 Patienten) aller Patienten Lymphknotenmetastasen aufwiesen und davon 63,3% außerhalb des Standarddissektionsgebietes (Weckermann et al. 2007 a). Bei einer Standardlymphadenektomie wären von diesen metastasierten Lymphknoten lediglich nur 37% entdeckt worden. Bei einer extendierten Lymphadenektomie wären immerhin 85% erkannt worden. Bei den restlichen 15% lagen die Metastasen außerhalb des extendierten Lymphadenektomie-Gebietes, zum Beispiel pararektal oder paravesikal. Aus diesen Ergebnissen kann man den Schluss ziehen, dass die Anzahl der entdeckten tumorbefallenen Lymphknoten mit der Anzahl der entfernten Lymphknoten korreliert. Die Überlebensrate der Patienten mit viel entfernten Lymphknoten und pN0-Stadium ist deutlich höher als bei Patienten bei denen weniger Lymphknoten entfernt wurden (Bader et al. 2003). Es wurde gezeigt, dass bei einer minimalen Lymphknotendissektion die Mehrzahl der tumorbefallenen Lymphknoten nicht entdeckt wird (Malmström 2005). Zum selben Ergebnis kamen Stone (Stone et al. 1997) und Heidenreich (Heidenreich et al. 2002). Jedoch steigert die Lymphadenektomie auch die Komplikationsrate: Wundinfektionen, Lymphozelen, Harnwegsinfekte, Beckenvenenthrombosen mit

Lungenembolie, Wundhämatom, Wunddehiszenz, Beckenhämatom, Neuropathien, Harnverhalt, lymphatische Fisteln, Pneumonien und Myokardinfarkte sind die häufigsten generalisierten Komplikationen (Solberg et al. 2003). Daher plädiert Briganti für ein genaues präoperatives Abwägen einer Lymphadenektomie, da sich mit Anzahl der entnommenen Lymphknoten sowohl die Komplikationsrate erhöht als auch beispielsweise die Rate von Lymphozelen oder die Krankenhausliegedauer steigen (Briganti et al. 2006). Um die Morbidität durch die extendierte Lymphadenektomie zu reduzieren ist die Sentinel-Lymphadenektomie von großem Vorteil. Nicht zuletzt die Gefahr der Lymphozelenbildung kann so wesentlich verringert werden (Capitanio et al. 2010).

Einige Studien berichteten von einem positiven Outcome bei Patienten nach radikalen Prostatektomie mit tumorbefallenen Lymphknoten und zusätzlicher anschließender adjuvanter Therapie (Boorjian et al. 2007, Daneshmand et al. 2004, Engel et al. 2010, Steuber et al. 2010, Zwergel et al. 2004). Selbst bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom und Lymphknotenmetastasen könnte eine radikale Prostatektomie und Lymphadenektomie zur Tumorkontrolle und Vermeidung von künftigen Problemen durch die Prostataerkrankung von Bedeutung sein (Heidenreich und Schrader 2010). Bezüglich lymphogen metastasierter Befunde nach radikaler Prostatektomie zeigte Allaf einen Trend zu höherem progressionsfreien Überleben bei ausgedehnter Lymphknotendisektion im Gegensatz zur lokal begrenzten Lymphknotendisektion (Allaf et al. 2004). Gründe dafür sind, dass auch weiter entfernte tumorbefallene Lymphknoten bei der ausgedehnten Lymphknotendisektion entfernt werden, welche bei einer lokal begrenzten nicht entdeckt worden wären. Zusätzlich haben diese Patienten eine höhere kurative Therapiechance mit einer zusätzlichen adjuvanten Therapie. Patienten bei denen der Sentinel-Lymphknoten nicht im unmittelbaren lokalen Umfeld der Prostata drainiert, profitieren somit von einer Sentinel-Lymphknoten-Disektion, da nur die vermutlich befallenen Lymphknoten entfernt werden und durch das Unterlassen einer ausgedehnten Lymphknotendisektion weniger postoperative Komplikationen zu erwarten sind. Das Konzept der Sentinel-Lymphadenektomie wird in der Onkologie bei vielen verschiedenen Tumorentitäten angewendet. Es steigert die frühzeitige Erkennungsrate der lymphogenen Metastasierung und somit der stadiengerechten therapeutischen Möglichkeiten. Da die Sen-

tinell-Lymphknoten differenzierter betrachtet werden und gesondert zur histologischen Untersuchung gelangen, entstehen genauere Stagingergebnisse. In verschiedenen Arbeitsgruppen konnte gezeigt werden, dass ein höherer Anteil von radikal operierten Patienten Lymphknotenmetastasen aufzeigt, als es ohne Markierung zu erwarten gewesen wäre. Für die exakte Bestimmung des Nodalstatus der prostatazugehörigen Lymphknoten ist also die Sentinel-Markierung essentiell. Es wurde ebenso dargestellt, dass die Rate an durch die Sentinel-Markierung identifizierten Lymphknotenmetastasen deutlich erhöht ist und dass dies mit akzeptablem Aufwand in den Routinebetrieb zu integrieren ist (Schafhauser et al. 2006, Wawroschek et al. 1999). Andere Studien zeigten ebenfalls die Wichtigkeit der Sentinel-Lymphadenektomie, in denen routinemäßig die Lymphknoten der Fossa obturatoria und zusätzlich die Sentinel-Lymphknoten entfernt wurden (Hinev et al. 2009; Schilling et al. 2010). In einer Studie zur Identifizierung der Sentinel-Lymphknoten konnte dargestellt werden, dass bei neoadjuvant anbehandelten Prostatakarzinom-Patienten, welche zuvor u.a. eine Radiatio oder eine Brachytherapie erhalten hatten, der Sentinel-Lymphknoten häufiger außerhalb des Standarddissektionsgebietes lag (Vermeeren et al. 2010).

In der vorliegenden Arbeit konnten an beiden urologischen Zentren bei insgesamt rund 9% der Patienten lymphogene Metastasen nachgewiesen werden. Dies ist im Vergleich zu Literaturangaben eine eher niedrige Quote. In der Tabelle 10 ist ein Vergleich zu anderen Arbeiten dargestellt. Bei neun von 27 dieser Patienten an der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena und bei fünf von elf dieser Patienten an der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums waren bei lymphknotenmetastasierten Befunden die histologisch tumorbefallenen Lymphknoten nicht als Sentinel-Lymphknoten markiert gewesen. Eine mögliche Erklärung wäre das hohe Tumorstadium dieser Patienten. Genauso können tumorbefallene Lymphknoten nicht als Sentinel ausgewiesen werden, wenn histologisch die Lymphknoten völlig mit Tumorzellen ausgefüllt oder die zuführenden Lymphbahnen mit Tumorgewebe durchsetzt sind. Denn in diesen Fällen kann das radioaktive Nuklid nicht mehr aufgenommen werden oder zeigt bei teilweiser Durchsetzung eine nur sehr geringe Anreicherung. Dies macht die Detektion nahezu unmöglich (Kroon et al. 2005).

Tabelle 10: Vergleich verschiedener Studien bezüglich Lymphadenektomie und tumorbefallener Lymphknoten

Autor/Jahr	Patientenanzahl	% pN	Lymphknotendissektion
Allaf et al. 2004	2135 und 1865	3,2% vs. 1,1%	ausgedehnte vs. Standard - Lymphknotendissektion
Boorjian et al. 2007	507	4,9%	bilaterale pelvine Lymphknoten
Daneshmand et al. 2004	1936	12,1%	Iliakale Lymphknoten und Lymphknoten der Fossa obturatoria
Weckermann et al. 2007a	1055	19,6%	Lymphadenektomie inklusive Sentinel-Lymphadenektomie
Bader et al. 2003	367	25%	Lymphknoten der Arteria iliaca externa und interna, Fossa obturatoria
Heidenreich et al. 2002	103	26,2%	ausgedehnte Lymphadenektomie ( Iliaca externa, Iliaca interna, Obturatoria, Iliaca communis und präsakrale Lymphknoten)
Weckermann et al. 2007b	228	42,1%	erweiterte Lymphadenektomie inklusive Sentinel-Lymphadenektomie
<b>Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums  2007-2010</b>	<b>116</b>	<b>9,5%</b>	<b>Standard-Lymphadenektomie (Vasa iliaca externa und Fossa obturatoria) und Sentinel-Lymphadenektomie</b>
<b>Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena  2007-2010</b>	<b>287</b>	<b>9, 4%</b>	<b>Standard-Lymphadenektomie (Vasa iliaca externa und Fossa obturatoria) und Sentinel-Lymphadenektomie</b>

Bei den rund 9% der Patienten mit Lymphknotenmetastasen in beiden Kliniken ist die Tumornachsorge enorm wichtig, um einen frühen Tumorprogress rechtzeitig zu erkennen und um dann durch eine adjuvante Strahlentherapie und/oder Hormonthera-



pie die Prognose zu verbessern. Im Gegensatz zur extendierten Lymphadenektomie zeigt die Sentinel-Lymphadenektomie eine geringere Morbidität durch die geringere Radikalität. Dadurch können natürlich auch Morbiditäts-bedingte Kosten eingespart werden. Primäres Ziel ist allerdings, dass durch die optimale histologische Aufarbeitung durch Fokussierung auf relevante Lymphknoten die Prognosegenauigkeit, die Therapieplanung und das Patientenüberleben verbessert werden können. Jedoch muss man von den üblichen Lymphknoten-Metastasen-Zahlen ausgehend unterstellen, dass bei unseren eher wenigen histologisch nachgewiesenen Metastasen nicht alle Lymphknotenmetastasen entdeckt worden sind. Oder aber die stark schwankenden Angaben in der Literatur müssen mitunter als abwegig angesehen werden, da sie ein Hinweis auf stark differierende Untersuchungsmethoden sind. Wenngleich zwischen den Zentren hier und den Angaben aus der Literatur Unterschiede in der Metastasierungsrate vorliegen, ist dies kein Hinweis auf die Sensitivität der pathologischen Aufarbeitung, da die Präparate von unabhängigen Pathologen nach den Leitlinien angefertigt wurden. Zwischen den beiden Zentren traten diesbezüglich keine Unterschiede auf. An den beiden untersuchten Kliniken lag die lymphogene Metastasierungsrate bei rund 9%. Aus der Literatur wären etwa 20% zu erwarten gewesen (Weckermann et al. 2007a). In der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums wären bei einer Standarddissektion 45,4% tumorbefallene Lymphknoten entfernt worden. Bei der Sentinel-Lymphadenektomie und zusätzlich der Standarddissektion wären es 27,3% gewesen und nur bei der Sentinel-Lymphadenektomie ohne Standarddissektion wären 27,3% der metastasierten Lymphknoten entfernt worden. Die in den Prozentangaben aufgeführten metastasierten Sentinel-Lymphknoten lagen im Standarddissektionsgebiet vor. An diesen Zahlen erkennt man, dass die Standarddissektion allein nicht ausreicht und eine zusätzliche Sentinel-Lymphadenektomie notwendig erscheint. An der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena sind durch die Standarddissektion 33,3% tumorbefallener Lymphknoten entdeckt worden. Bei 18,5% der insgesamt 27 lymphogen metastasierten Tumore der insgesamt 287 Patienten waren die Lymphknoten des Standarddissektionsgebietes und die Sentinel-Lymphknoten tumorbefallen. Der Hauptanteil mit 48,2% (n = 13 Patienten) der metastasierten Tumore ist durch die Sentinel-Lymphadenektomie identifiziert worden. Von diesen 13 Patienten waren bei fünf außerhalb des Standarddis-

sektionsgebietes tumorbefallene Sentinel-Lymphknoten nachgewiesen worden und bei sieben dieser 13 Patienten lagen die tumorbefallenen Sentinel-Lymphknoten im Standarddissektionsgebiet. An den Zahlen der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena erkennt man ebenfalls den klinischen Nutzen der Standarddissektion und der zusätzlichen Sentinel-Lymphadenektomie.

Unsere Daten an beiden urologischen Abteilungen zeigen, dass von den zehn der insgesamt 38 lymphogen metastasierten Tumoren die identifizierten tumorbefallenen Sentinel-Lymphknoten, welche außerhalb des Standarddissektionsgebietes lagen, in der Vasa iliaca communis-Region ( $n = 3+1$ ), in der Vasa iliaca externa-Region ( $n = 4+1$ ) und paravesikal ( $n = 2$ ) lokalisiert waren. Bei einem Patienten waren zwei Gebiete außerhalb des Standarddissektionsgebietes tumorbefallen. Im Standarddissektionsgebiet lagen bei 17 von insgesamt 38 Patienten mit Lymphknotenmetastasen metastasierte Sentinel-Lymphknoten. Betrachtet man den klinischen Nutzen der Sentinel-Lymphknoten, so muss man zum Resultat kommen, dass:

- Sentinel-Lymphknoten im Standarddissektionsgebiet tumorfrei sein können, obwohl nicht markierte Lymphknoten im Standarddissektionsgebiet Metastasen aufwiesen.
- trotz Radionuklid-Prostatamarkierung nicht immer Sentinel-Lymphknoten identifiziert werden konnten, obwohl Lymphknoten tumorbefallen waren.
- eine alleinige Sentinelmarkierung zur Erkennung von Lymphknoten-Metastasen nicht ausreicht.
- eine Standarddissektion und eine zusätzliche Sentinel-Lymphadenektomie für ein besseres Outcome von Nutzen sind.

Weckermann zeigte dass die Möglichkeit einer Lymphknotenmetastasierung auch bei niedrigen präklinischen Parametern besteht (Weckermann et al. 2006). Gründe für zu niedrige Vorhersagewerte sind das häufige klinische Downgrading und Downstaging als Folge verschiedener Biopsietechniken und deren Beurteilung. Die meisten Patienten mit lymphogener Metastasierung weisen jedoch einen erhöhten PSA-Wert von über 10 µg/l und einem präoperativen Gleason-Score über 5 auf.

Man könnte vermuten, dass einige Patienten aus der vorliegenden Arbeit übertherapiert wurden. Allgemein ist jedoch bekannt, dass es eine 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 50% bis 90% für lokalisierte Prostatakarzinome mit radikaler Prostatektomie gibt und durch nachgewiesene Fehleinschätzungen des Tumorstadiums in der präoperativen Diagnostik sonst eine für die Patienten nachteilige fehlende Radikalität die Folge wäre.

Alle untersuchten Patienten der beiden urologischen Kliniken brachten den Beweis, dass eine Standarddissektion und zusätzlich Sentinel-Lymphadenektomie notwendig ist um allen Patienten ein möglichst gutes Outcome zu ermöglichen. Dies zeigte ebenfalls Osmonov (Osmonov et al. 2011) und Weckermann (Weckermann et al. 2005, Weckermann et al. 2007b). Die Standarddissektion sollte ebenfalls routinemäßig bei allen Patienten durchgeführt werden, da so zusätzliche Lymphknotenmetastasen entdeckt werden können und die Komplikationsrate gering bleibt (Touijer et al. 2010). Eine Metaanalyse bezüglich der Sentinel-Lymphadenektomie bei Prostatakarzinom kam zum Schluss, dass durch diese Methode eine unnötige Lymphknoten-dissektion und die damit verbundene Morbidität zu vermeiden sind (Sadeghi et al. 2011).

## 7 Schlussfolgerungen

Aus der dargestellten Untersuchung von 403 Patienten lässt sich schlussfolgern, dass mit der Sentinelnodetechnik zehn der insgesamt 38 Patienten mit lymphogen metastasiertem Befund einen therapeutisch-onkologischen Benefit hatten, da nach Feststellung der lymphogenen Metastasierung außerhalb des Standarddissektionsgebietes durch die beschriebene Zusatzbehandlungen die Wahrscheinlichkeit einer onkologisch korrekten Behandlung gestiegen war. Weiterhin hatten weitere 14 der 38 Patienten, bei denen der tumorbefallene Sentinel-Lymphknoten im Standarddissektionsgebiet lag, von dieser Methode profitiert. Bei den restlichen 14 Patienten waren zum Teil keine Sentinel-Lymphknoten nachweisbar oder bei Nachweis ohne Tumorbefall. Somit ist auf Grundlage unserer Zahlen zu empfehlen, bei einem über 10 µg/l erhöhten PSA-Wert eine Standardlymphadenektomie mit zusätzlicher Dissektion der Sentinel-Lymphknoten durchzuführen.

An der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena war bei insgesamt 27 von 287 Patienten das Prostatakarzinom metastasiert. Bei fünf dieser Patienten wurden nur tumorbefallende Sentinel-Lymphknoten außerhalb des Standardgebietes für Lymphknotendissektion bei Prostatakarzinom nachgewiesen. Sieben dieser 27 Patienten hatten nur innerhalb des Standarddissektionsgebietes tumorbefallene Sentinel-Lymphknoten und ein Patient wies innerhalb und außerhalb des Standarddissektionsgebietes tumorbefallene Sentinel-Lymphknoten auf. Lediglich die restlichen neun dieser 27 Patienten wären durch eine alleinige Standarddissektion ohne Sentinel korrekt behandelt worden. Man erkennt, dass diesen Patienten, die ausschließlich außerhalb des Standarddissektionsgebietes Metastasen ausgebildet hatten, die ohne Sentinelnodetechnik unentdeckt geblieben wären, eine kurative Nachbehandlung ermöglicht wurde.

In der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums wurde bei elf der 116 an Prostatakarzinom erkrankten Männer Lymphknotenmetastasen festgestellt. Bei einem dieser elf Patienten wurde ein Sentinel-Lymphknotenbefall außerhalb des Standardgebietes festgestellt. Durch die alleinige Standarddissektion wären nur 45,5% der metastasierten Tumore entdeckt worden.

Insgesamt kann man feststellen, dass:

- das Patientenkontinuum an beiden urologischen Zentren vergleichbar ist,
- Lymphknotenmetastasen häufiger sind, als in Partin-Tafeln prognostiziert (gilt nur für die Auswertung der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums),
- durch die Sentinelnodetechnik auch Lymphknotenmetastasen außerhalb des Standardgebietes identifiziert worden sind und somit den Patienten die Möglichkeit auf eine kurative Therapie gegeben ist,
- bei tumorfreien Sentinel-Lymphknoten im Standarddissektionsgebiet nachfolgende Lymphknoten trotzdem befallen sein können,
- ohne die Sentinelnodetechnik die klinische Diagnostik unzureichend gewesen wäre,
- eine alleinige Sentinel-Lymphadenektomie nicht ausreichen würde, daher sollte sie zusätzlich zur Standarddissektion erfolgen und
- überwiegend der präoperativ bestimmte Gleason-Score in Gegenüberstellung zum postoperativen Gleason-Score zu niedrig bewertet wurde (40,5% der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums und 35,9% der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena). Dies lässt den Gleason-Score als alleinigen Parameter gerade in der Phase der Entscheidungsfindung des onkologischen Vorgehens als ungeeignet erscheinen.

## 8 Literaturverzeichnis

1. Allaf ME, Palapattu GS, Trock BJ, Carter HB, Walsh PC 2004: Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 172 (5 Pt 1): 1840-1844.
2. Augustin H, Hammerer P, Graefen M, Palisaar J, Noldus J, Fernandez S, Huland H 2003: Intraoperative and perioperative morbidity of contemporary radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1243 patients: results of a single center between 1999 and 2002. *Eur Urol* 43 (2): 113-118.
3. Aus G, Abbou CC, Bolla M, Heidenreich A, Schmid HP, van Poppel H, Wolff J, Zattoni F, European Association of Urology 2005: EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol*. 48 (4): 546-551.
4. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE 2002: Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer?. *J Urol* 168 (2): 514-518.
5. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE 2003: Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? *J Urol* 169: 849-854.
6. Begg CB, Riedel ER, Bach PB, Kattan MW, Schrag D, Warren JL, Scardino PT 2002: Variations in morbidity after radical prostatectomy. *N Engl J Med*. 346 (15): 1138-1144.
7. Benoit RM, Naslund MJ, Cohen JK 2000: Complications after radical retropubic prostatectomy in the medicare population. *Urology*. 56 (1): 116-120.
8. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, Cooner WH 1992: Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* 147(3 Pt 2): 815-816.
9. Berner A, Harvei S, Tretli S, Fossa SD, Nesland JM 1994: Prostatic carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors. *Br J Cancer* 69 (5): 924-930.

10. Bezzi M, Kressel HY, Allen KS, Schiebler ML, Altman HG, Wein AJ, Pollack HM 1988: Prostatic carcinoma: staging with MRT imaging at 1,5 T. *Radiology* 169 (2): 339-346.
11. Bianco FJ Jr, Scardino PT, Eastam JA 2005: Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta"). *Urology* 66 (5): 83-94.
12. Bonstingl Daniela 2009. Die Partin Tafeln zur Prädiktion des pathologischen Tumorstadiums beim klinisch lokalisierten Prostatakarzinom – Externe Validierung und Gegenüberstellung der Versionen aus dem Jahre 2001 und 2007. [Diplomarbeit]. Graz: Medizinische Universität
13. Boorjian SA, Thompson RH, Siddiqui S, Bagniewski S, Bergstralh EJ, Karnes RJ, Frank I, Blute ML 2007: Long-term outcome after radical prostatectomy for patients with lymph node positive prostate cancer in the prostate specific antigen era. *J Urol* 178 (3 Pt 1): 864-870.
14. Borre M, Lundorf E, Marcussen N, Langkilde NC, Wolf H 2005: Phased array magnetic resonance imaging for staging clinically localized prostate cancer. *Acta Oncol.* 44 (6): 589-592.
15. Bostwick DG, Montironi R 1997: Evaluating radical prostatectomy specimens: therapeutic and prognostic significanceimportance. *Virchows Arch.* 430 (1): 1-16.
16. Briganti A, Chun FK, Salonia A, Suardi N, Gallina A, Da Pozzo LF, Roscigno M, Zanni G, Valiquette L, Rigatti P, Montorsi F, Karakiewicz PI 2006: Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. *Eur Urol.* 50 (5): 1006-1013.
17. Bruce AW, O'Cleireachain F, Morales A, Awad SA 1977: Carcinoma of the prostate: a critical look at staging. *J Urol.* 177 (3): 319-322.
18. Burkhard FC, Studer UE 2004: The role of lymphadenectomy in prostate cancer. *Urol Oncol* 22 (3): 198-202.
19. Cabanas RM 1977: An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 39 (2): 456-66.

20. Campbell SC, Klein EA, Levin HS, Piedmonte MR 1995: Open pelvic lymph node dissection for prostate cancer: a reassessment. *Urology*. 46 (3): 352-355.
21. Capitanio U, Pellucchi F, Gallina A, Briganti A, Suardi N, Salonia A, Abdollah F, Di Trapani E, Jeldres C, Cestari A, Karakiewicz PI, Montorsi F 2010: How can we predict lymphorrhoea and clinically significant lymphocoeles after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy? Clinical implications. *BJU Int*. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09580.x. [Epub ahead of print]
22. Catalona WJ, Smith DS 1998: Cancer recurrence and survival rates after anatomic radical retropubic prostatectomy for prostate cancer: intermediate-term results. *J Urol*. 160 (6 Pt 2): 2428-2434.
23. Cheng L, Joneas TD, Lin H, Eble JN, Zeng G, Carr MD, Koch MO 2005: Lymphovascular invasion is an independent prognostic factor in prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 174 (6): 2181-2185.
24. Chodak G 2006: Prostate cancer: epidemiology, screening, and biomarkers. *Rev Urol*. 8 Suppl 2: S3-8.
25. Crawford ED, Batuello JT, Snow P, Gamito EJ, McLeod DG, Partin AW, Stone N, Montie J, Stock R, Lynch J, Brandt J 2000: The use of artificial intelligence technology to predict lymph node spread in men with clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 88 (9): 2105-2109.
26. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Fondurulia J, Chen MH, Tomaszewski JE, Wein A 1998: The combination of preoperative prostate specific antigen and postoperative pathological findings to predict prostate specific antigen outcome in clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 160 (6 Pt 1): 2096-2101.
27. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Fondurulia J, Chen MH, Kaplan I, Beard CJ, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Wein A, Coleman CN 1999: Pre-treatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 17 (1): 168-172.
28. Daneshmand S, Quek ML, Stein JP, Lieskovsky G, Cai J, Pinski J, Skinner EC, Skinner DG 2004: Prognosis of patients with lymph node positive pros-



- tate cancer following radical prostatectomy: long-term results. J Urol 172 (6 Pt 1): 2252-2255.
29. Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) 2009: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Version 1.01 – Oktober 2009.
  30. Djavan B, Kadesky K, Klopukh B, Marberger M, Roehrborn CG 1998: Gleason scores from prostate biopsies obtained with 18-gauge biopsy needles poorly predict Gleason scores of radical prostatectomy specimens. Eur Urol. 33 (3): 261-270.
  31. Donohue RE, Mani JH, Whitesel JA, Mohr S, Scanavino D, Augspurger RR, Biber RJ, Fauver HE, Wettlaufer JN, Pfister RR 1982: Pelvic lymph node dissection. Guide to patient management in clinically locally confined adenocarcinoma of prostate. Urology. 20 (6): 559-565.
  32. Engel J, Bastian PJ, Baur H, Beer V, Chaussy C, Gschwend JE, Oberneder R, Rothenberger KH, Stief CG, Hölzel D 2010: Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. Eur Urol. 57 (5): 754-761.
  33. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Partin AW 2006: Time to prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy and risk of prostate cancer specific mortality. J Urol. 176 (4 Pt 1): 1404-1408.
  34. Galli S, Simonato A, Bozzola A, Gregori A, Lissiani A, Scaburri A, Gaboardi F 2006: Oncologic outcome and continence recovery after laparoscopic radical prostatectomy: 3 years' follow-up in a "second generation center". Eur Urol. 49 (5): 859-865.
  35. Gleason DF 1966: Classification of prostatic carcinomas. Cancer Chemother. Rep. 50 (3): 125-128.
  36. Gleason DF, Mellinger GT 1974: Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. J Urol 111 (1):58-634.
  37. Gleason DF, Mellinger GT 2002: Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. 1974. J. Urol. 167 (2 Pt 2): 953-958.

38. Golimbu M, Morales P, Al-Askari S, Shulman Y 1981: CAT scanning in staging of prostatic cancer. *Urology* 18 (3): 305-308.
39. Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC 2001: Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin. North Am.* 28 (3):555-565.
40. Han M, Snow PB, Epstein JI, Chan TY, Jones KA, Walsh PC, Partin AW 2000. A neural network predicts progression for men with gleason score 3+4 versus 4+3 tumors after radical prostatectomy. *Urology* 56 (6): 994-999.
41. Hegarty NJ, Kaouk JH 2006: Radical prostatectomy: a comparison of open, laparoscopic and robot-assisted laparoscopic techniques. *Can J Urol* 13 Suppl 1: 56-61.
42. Heidenreich A, Ohlmann CH 2005: The role of pelvic lymphadenectomy in the therapy of prostate and bladder cancer. 1. *Aktuelle Urol.* 36 (3): 219-229.
43. Heidenreich A, Schrader AJ 2010: Node-positive prostate cancer. Value of radical prostatectomy. *Urologe A.* 49 (10): 1266-1273.
44. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R 2002: Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 167 (4):1681-1686.
45. Heinzer H, Graefen M, Noldus J, Hammerer P, Huland H 1997: Early complication of anatomical radical retropubic prostatectomy: lessons from a single-center experience. *Urol Int.* 59 (1): 30-33.
46. Helpap B 1998: Prognostic factors of prostatic carcinoma. *Pathologe.* 19 (1): 42-52.
47. Helpap B, Oehler U, Bollmann R 1990: Das endokrin differenzierte Prostatakarzinom. *Histologie und Immunhistochemie. Pathologie* 11 (1):18-24.
48. Helpap B, Sinicina I 2002: Diagnostische Maßnahmen zur Therapieplanung des Prostatakarzinoms. Informationsaustausch zwischen Patienten – Urologen – Pathologen. *Urologe B* 42: 121-127.
49. Herman CM, Wilcox GE, Kattan MW, Scardino PT, Wheeler TM 2000: Lymphovascular invasion as a predictor of disease progression in prostate cancer. *Am J Surg Pathol.* 24 (6): 859-863.

50. Hermanek P 2000: Lymph nodes and malignant tumors. *Zentralbl Chir.* 125 (10): 790-79579.
51. Hinev A, Klissarova A, Ghenev P, Kolev N, Chaushev B, Chankov P, Anakievski D, Dynakov S, Stratev S, Deliisky T 2009: Radioisotopic detection of sentinel lymph nodes in clinically localized high-risk prostate cancer. *J BUON.* 14 (4): 661-667.
52. Horwich A, Parker CC, Huddart RA, Dearnaley DP 2002: Management of early prostate cancer. *Ann Oncol.* 13 Suppl 4: 83-87.
53. Hricak H, Dooks GC, Jeffrey RB, Avallone A, Jacobs D, Benton WK, Narayan P, Tanagho EA 1987: Prostatic carcinoma: staging by clinical assessment, CT, and MR imaging. *Radiology.* 162 (2): 331-336.
54. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT 2002: Cancer control with radical prostatectomy alone in 1000 consecutive patients. *J Urol* 167 (2 Pt 1): 528-534.
55. Humphrey PA 2004: Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Modern Pathology* 17(3):292-306.
56. Khan MA, Han M, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC 2003: Long-term cancer control of radical prostatectomy in men younger than 50 years of age: update 2003. *Urology.* 62 (1): 86-91.
57. King CR, Long JP 2000: Prostate biopsy grading errors: a sampling problem? *Int J Cancer.* 90 (6): 326-330.
58. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT 1993: Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol.* 2 (6): 335-339.
59. Kroon BK, Valdes Olmos RV, Nieweg OE, Horenblas S 2005: Non-visualization of sentinel lymph nodes in penile carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 32 (9): 1096-1099.
60. Lepor H, Nieder AM, Ferrandino MN 2001: Intraoperative and postoperative complications of radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1,000 cases. *J Urol.* 166 (5): 1729-1733.
61. Lester SC 2006: *Manuel of Surgical Pathology.* 2nd edition. Elsevier. 397-406.

62. Malmström PU 2005: Lymph node staging in prostatic carcinoma revisited. *Acta Oncol.* 44 (6):593-598.
63. Mattei A, Danuser H 2011: Contemporary imaging analyses of pelvic lymph nodes in the prostate cancer patient. *Curr Opin Urol.* 2011 Feb 9. [Epub ahead of print]
64. Maurer T, Retz M, Gschwend JE 2007: Palliative and supportive treatment options in patients with advanced prostate cancer. *Urologe A* 46 (1): 30-35.
65. McDowell GC 2nd, Johnson JW, Tenney DM, Johnson DE 1990. Pelvic lymphadenectomy for staging clinically localized prostate cancer. Indications, complications, and results in 217 cases. *Urology.* 35 (6): 476-482.
66. Miller DC, Hafez KS, Stewart A, Montie JE, Wei JT 2003: Prostate carcinoma presentation, diagnosis, and staging: an update from the National Cancer Data Base. *Cancer.* 98 (6): 1169-1178.
67. Mills SE, Fowler JE Jr. 1986: Gleason histologic grading of prostatic carcinoma. Correlations between biopsy and prostatectomy specimens. *Cancer.* 57 (2): 346-349.
68. Mohr DN, Offord KP, Melton LJ 3rd 1987: Isolated asymptomatic microhematuria: a cross-sectional analysis of test-positive and test-negative patients. *J Gen Intern Med.* 2 (5): 318-324.
69. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran AJ 1992: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 127 (4): 392-399.
70. Mostofi FK, Sesterhenn IA, Sobin LH 1980. Histological typing of Prostate tumours. International histological classification of tumours. No22. World Health Organisation. Geneva
71. Narain V, Bianco FJ Jr, Grignon DJ, Sakr WA, Pontes JE, Wood DP Jr. 2001.: How accurately does prostate biopsy Gleason score predict pathologic findings and disease free survival?. *Prostate.* 49 (3): 185-190.
72. Oesterling JE 1993: PSA leads the way for detecting and following prostate cancer. *Contemp Urol.* 5 (2): 60-81.
73. Osmonov DK, Wang C, Hoenle J, Aksenov A, Hamann C, Naumann CM, Juenemann KP 2011: Extended Lymphadenectomy "Step by Step" in Pa-

- tients Undergoing Radical Prostatectomy. *Urology*. Jan 20. [Epub ahead of print].
74. Park S, Jaffer O, Lotan Y, Saboorian H, Roehrborn CG, Cadeddu JA 2007: Contemporary laparoscopic and open radical retropubic prostatectomy: pathologic outcomes and Kattan postoperative nomograms are equivalent. *Urology* 69 (1): 118-122.
  75. Parra RO, Isorna S, Perez MG, Cummings JM, Boullier JA 1996: Radical perineal prostatectomy without pelvic lymphadenectomy: selection criteria and early results. *J Urol*. 155 (2): 612-615.
  76. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, Scardino PT, Pearson JD 1997: Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 277 (18): 1445-1451.
  77. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD 2001: Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 58 (6): 843-848.
  78. Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, Walsh PC 1993: The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol*. 150 (1): 110-114.
  79. Pinto F, Totaro A, Calarco A, Sacco E, Volpe A, Racioppi M, D'Addessi A, Gulino G, Bassi P 2011: Imaging in Prostate Cancer Diagnosis: Present Role and Future Perspectives. *Urol Int*. 2011 Mar 2. [Epub ahead of print]
  80. Rogatsch H, Mairinger T, Horninger W, Gschwendtner A, Bartsch G, Mikuz G 2000: Optimized preembedding method improves the histologic yield of prostatic core needle biopsies. *Prostate* 42 (2): 124-149.
  81. Sadeghi R, Tabasi KT, Bazaz SM, Kakhki VR, Massoom AF, Gholami H, Zakavi SR 2011: Sentinel node mapping in the prostate cancer. Meta-analysis. *Nuklearmedizin*. 2011 Jan 25; 50(3). [Epub ahead of print]
  82. Sakr WA, Grignon DJ 1999: Prostate. pPractice parameters, pathologic staging, and handling radical prostatectomy specimens. *Urol Clin North Amer*. 26 (3): 453-463.

83. Sakr WA, Wheeler TM, Blute M, Bodo M, Calle-Rodrigue R, Henson DE, Mostofi FK, Seiffert J, Wojno K, Zincke H 1996: Staging and reporting of prostate cancer. - Sampling of the radical prostatectomy specimen. *Cancer* 78 (2): 366-368.
84. Salomon L, Anastasiadis AG, Levrel O, Katz R, Saint F, de la Taille A, Cicco A, Vordos D, Hoznek A, Chopin D, Abbou CC 2003: Location of positive surgical margins after retropubic, perineal, and laparoscopic radical prostatectomy for organ-confined prostate cancer. *Urology*. 61 (2): 386-390.
85. Salomon L, Levrel O, de la Taille A, Anastasiadis AG, Saint F, Zaki S, Vordos D, Cicco A, Olsson LE, Hoznek A, Chopin D, Abbou CC 2002: Radical prostatectomy by the retropubic, perineal and laparoscopic approach: 12 years of experience in one center. *Eur Urol*. 42 (2): 104-111.
86. Schaffhauser W, Becher H, Schaffhauser R, Sachs M 2006: Wie die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen durch die Sentinel-Lymphknoten-Dissektion beim Prostatakarzinom erhöht? *J Urol urogynäkol* 13(2): 11-14.
87. Schilling D, Boekeler U, Gakis G, Schwentner C, Corvin S, Sotlar K, Müller AC, Bares R, Stenzl A 2010: Modified concept for radioisotope-guided sentinel lymph node dissection in prostate cancer. *World J Urol*. 28 (6): 715-720.
88. Schumacher M, Burkhard FC, Studer UE 2005: Stellenwert der pelvinen Lymphadenektomie beim klinisch lokalisierten Prostatakarzinom. *Urologe (A)*. 44 (6): 645-651.
89. Schumacher M, Thalmann GN, Studer UE 2006: Radical prostatectomy in the treatment of organ confined prostate cancer. *Ther Umsch* 63 (2):143-150.
90. Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN, Fleischmann A, Studer UE 2008: Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol* 54 (2): 344-352.
91. Solberg A, Angelsen A, Bergan U, Haugen OA, Viset T, Klepp O 2003: Frequency of lymphoceles after open and laparoscopic pelvic lymph node dissection in patients with prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol*. 37 (3):218-221.

92. Song J, Li M, Zagaja GP, Taxy JB, Shalhav AL, Al-Ahmadie HA 2010: Intraoperative frozen section assessment of pelvic lymph nodes during radical prostatectomy is of limited value. *BJU Int.* 106 (10): 1463-1467.
93. Sperandio G, Sperandio M, Morcaldi M, Caturelli E, Dimitri L, Camagna A 2003: Transrectal ultrasonography for the early diagnosis of adenocarcinoma of the prostate: a new maneuver designed to improve the differentiation of malignant and benign lesions. *J Urol.* 169 (2): 607-610.
94. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E 1987: Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med.* 317(15): 909-916.
95. Steuber T, Budäus L, Walz J, Zorn KC, Schlomm T, Chun F, Ahyai S, Fisch M, Sauter G, Huland H, Graefen M, Haese A 2010: Radical prostatectomy improves progression-free and cancer-specific survival in men with lymph node positive prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a confirmatory study. *BJU Int.* 10.1111/j.1464-410X.2010.09730.x. [Epub ahead of print].
96. Stone NN, Stock RG, Unger P 1997: Laparoscopic pelvic lymph node dissection for prostate cancer: comparison of the extended and modified techniques. *J Urol.*, 158 (5):1891-1894.
97. Thompson IM, Middleton RG, Optenberg SA, Austenfeld MS, Smalley SR, Cooner WH, Correa RJ Jr, Miller HC Jr, Oesterling JE, Resnick MI, Wasson JH, Roehrborn CG 1999: Have complication rates decreased after treatment for localized prostate cancer? *J Urol.* 162 (1): 107-112.
98. Tiguert R, Gheiler EL, Tefilli MV, Oskanian P, Banerjee M, Grignon DJ, Sakr W, Pontes JE, Wood DP Jr. 1999: Lymph node size does not correlate with the presence of prostate cancer metastasis. *Urology.* 53 (2): 367-371.
99. Tokuda Y, Carlino LJ, Gopalan A, Tickoo SK, Kaag MG, Guillonneau B, Eastham JA, Scher HI, Scardino PT, Reuter VE, Fine SW 2010: Prostate cancer topography and patterns of lymph node metastasis. *Am J Surg Pathol.* 34 (12): 1862-1867.
100. Touijer K, Fuenzalida RP, Rabbani F, Paparel P, Nogueira L, Cronin AM, Fine SW, Guillonneau B 2010: Extending the indications and anatomical limits

- of pelvic lymph node dissection for prostate cancer: improved staging or increased morbidity?. BJU Int. 10.1111/j.1464-410X.2010.09877.x. [Epub ahead of print].
101. Vermeeren L, Meinhardt W, van der Poel HG, Valdes Olmos RA 2010: Lymphatic drainage from the treated versus untreated prostate: feasibility of sentinel node biopsy in recurrent cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 37 (11): 2021-2026.
102. Vis AN, Schröder FH, van der Kwast TH 2006: The actual value of the surgical margin status as a predictor of disease progression in men with early prostate cancer. Eur Urol. 50 (2): 258-265.
103. Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC 1983: Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. Prostate 4: 473-485.
104. Waterbor JW, Bueschen AJ 1995: Prostate cancer screening (United States). Cancer Causes Control. 6 (3): 267-274.
105. Wawroschek F, Vogt H, Weckermann D, Wagner T, Harzmann R 1999: The sentinel lymph node concept in prostate cancer – first results of gamma probe-guided sentinel lymph node identification. Eur Urol. 36 (6): 595-600.
106. Weckermann D, Dom R, Holl G, Wagner T, Harzmann R 2007b: Limitations of radioguided surgery in high-risk prostate cancer. Eur Urol. 51 (6): 1549-1556.
107. Weckermann D, Dorn R, Trefz M, Wagner T, Wawroschek F, Harzmann R 2007a: Sentinel lymph node dissection for prostate cancer: experience with more than 1, 000 patients. J Urol. 177 (3): 916-920.
108. Weckermann D, Hamm M, Dorn R, Wagner T, Wawroschek F, Harzmann R 2006: Sentinel lymph node dissection in prostate cancer. Experience after more than 800 interventions. Urologe A. 45 (6): 723-727.
109. Weckermann D, Wawroschek F, Harzmann R 2005: Is there a need for pelvic lymph node dissection in low risk prostate cancer patients prior to definitive local therapy?. Eur Urol. 47 (1): 45-50.
110. Wirth M, Otto T, Rübber H 1998: Prostatakarzinom. In: Qualitätssicherung in der Onkologie. Diagnostische und therapeutische Standards in der urologi-



- schen Onkologie. Weißbach L, Miller K (Hrsg.) Zuckschwerdt, München Bern Wien New York, S. 92-126.
111. Wittekind C, Meyer HJ Hrsg. 2010: *TNM: Klassifikation maligner Tumoren*. 7. Auflage. Wiley-VCH Verlag
112. Wolf JS Jr, Cher M, Dall'era M, Presti JC Jr, Hricak H, Carroll PR 1995: The use and accuracy of cross-sectional imaging and fine needle aspiration cytology for detection of pelvic lymph node metastases before radical prostatectomy. *J Urol*. 153 (3 Pt 2): 993-999.
113. Zwergel U, Lehmann J, Wullich B, Schreier U, Remberger K, Zwergel T, Stoeckle M 2004: Lymph node positive prostate cancer: long-term survival data after radical prostatectomy. *J Urol*. 171 (3): 1128-1131.

## **9 Anhang**

Adressen der mitwirkenden Institute:

Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums

Haus Reifenstein

Klosterstraße 7

37355 Kleinbartloff OT Reifenstein

Tel.: 036076 / 993294

Fax: 036076 / 993466

Klinik und Poliklinik für Urologie

Universitätsklinikum Jena

Lessingstraße 1

07743 Jena

Tel.: 03641 / 935206

Fax: 03641 / 935003

Radiologische & Nuklearmedizinische Gemeinschaftspraxis Reifenstein

Klosterstraße 7

37355 Kleinbartloff OT Reifenstein

Tel.: 036076 / 41221

Fax: 036076 / 51219

Klinik für Nuklearmedizin

Universitätsklinikum Jena

Bachstraße 18

07743 Jena

Tel.: 03641 / 933220

Fax: 03641 / 933244

Gemeinschaftspraxis für Pathologie

Pfafferode 102

99974 Mühlhausen

Tel.: 03601 / 885245

Fax: 03601 / 885246

Institut für Pathologie

Universitätsklinikum Jena

Ziegmühlenweg 1

07743 Jena

Tel.: 03641 / 933120

Fax: 03641 / 934002

Histopathologische Begutachtung aus der „Anleitung zur pathologisch-anatomischen Diagnostik von Prostatatumoren“ (Wirth et al. 1998):

*Pathohistologische Begutachtung bei Prostatakarzinom/Prostatektomie – Minimalprogramm (nach Wirth et al. 1998)*

Personaldaten \_\_\_\_\_ E-Nr. \_\_\_\_\_

**1. Untersuchungsmaterial** Gewicht in g |\_\_| |\_\_|  
 Größe der Prostata in drei Dimensionen in cm  
 Höhe |\_\_|, |\_\_| Breite |\_\_|, |\_\_| Tiefe |\_\_|, |\_\_|  
 Zahl eingebetteter Blöcke vom Primärtumor einschl. Resektionsränder |\_\_|, davon Großblöcke |\_\_|

**2. Lokalisation ICD-O C61** Rechter Lappen |\_\_| Linker Lappen |\_\_| beide Lappen |\_\_|  
 Keine Angaben ICD-O C61.9 |\_\_|

**3. Histologischer Typ (WHO)**

<input type="checkbox"/> Azinäres Adenokarzinom	8140/3
<input type="checkbox"/> Duktales Adenokarzinom	8500/3
<input type="checkbox"/> Urothelkarzinom	8120/3
<input type="checkbox"/> Plattenepithelkarzinom	8070/3
<input type="checkbox"/> Basalzellkarzinom	8147/3
<input type="checkbox"/> Neuroendokrines differenziertes Adenokarzinom	8574/3
<input type="checkbox"/> High-grade PIN	8148/2
<input type="checkbox"/> Sonstige _____	

**4. Histologischer Differenzierungsgrad**  
 nach Gleason Score |\_\_|  
 nach WHO 2002 G (2 – 8) |\_\_|, GX |\_\_|

**5. Lokale Tumorausbreitung**

<input type="checkbox"/> Ein Lappen, nicht extrakapsulär	<input type="checkbox"/> Zwei Lappen, nicht extrakapsulär
<input type="checkbox"/> Extrakapsulär, nur periprostatisches	<input type="checkbox"/> Extrakapsulär, auch Samenblasen
<input type="checkbox"/> Binde- und Fettgewebe	<input type="checkbox"/> Andere Nachbarorgane

**6. Regionäre lymphogene Metastasierung**  
 Zahl der befallenen Lymphknoten |\_\_| |\_\_|  
 Zahl untersuchter Lymphknoten |\_\_| |\_\_|

	Rechts			Links		
	Tumor	Meta- tase(n)	Nicht untersucht	Tumor	Meta- tase(n)	Nicht untersucht
Obturatoria-LK	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LK A.iliaca interna	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LK A.iliaca externa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Präsakrale Lymphknoten	<input type="checkbox"/> Tumorfrei	<input type="checkbox"/> Metastase(n)	<input type="checkbox"/> Nicht untersucht			

**7. pTNM-Klassifikation**

	y	pT	(m)	pN	pM
(y)   _   _   pT   _   _   (m)      pN   _   _   pM   _   _	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ramifikation von pM: 1=pM1    2=pM1b    3=M1 4=pM1a(i)    5=pM1a(i)    6=M1c(i)				<input type="checkbox"/>	
Anzahl untersuchter regionärer Lymphknoten      _   _				<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Anzahl befallener regionärer Lymphknoten      _   _				<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Zahl der Fernmetastasen                              _   _				<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Lokalisation mikroskopisch bestätigter Fernmetastasen					
(Klartext) _____					

**Fakultative zusätzliche Angabe zu pN und pM**

zu pN0 und pM0: <input type="checkbox"/> 1 = i-, <input type="checkbox"/> 2 = i+, <input type="checkbox"/> 3 = mol-, <input type="checkbox"/> 4 = mol+	<input type="checkbox"/> i <input type="checkbox"/> mol
<input type="checkbox"/> E = entfällt (pN0 bzw. pM0), <input type="checkbox"/> X = nicht untersucht	
zu pN1 und pM1: <input type="checkbox"/> 1 = mi, <input type="checkbox"/> 2 = cy+, <input type="checkbox"/> X = F.A.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> E = entfällt (pN1 bzw. pM1)	

**Lokalisation befallener Lymphknoten**

	N=Nein	R= Ja, rechts	L=Ja, links	
A. iliaca communis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hypogastrische (AJCC-Definition)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Obturator	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Iliaca externa (AJCC)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Iliaca interna (AJCC)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sakral (lateral, praesakral, Promontorium [AJCC])	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**8. Regressionsgrading**

Im Falle einer vorangegangenen nicht operativen Therapie  
Regressionsgrad

☐ Grad I    ☐ Grad II    ☐ Grad III    ☐ Nicht bestimmt

**9. V-, L- und Pn-Klassifikation** (Invasion von Venen, Lymphgefäßen, Perineuralscheideninvasion)

Lymphgefäßinvasion	N=Nein,	J=Ja,	X=F.A.	<input type="checkbox"/>
Veneninvasion	N=Nein,	J=Ja,	X=F.A.	<input type="checkbox"/>
Perineuralscheideninvasion	N=Nein,	J=Ja,	X=F.A.	<input type="checkbox"/>

**10. R-Klassifikation**

Befunde an den Resektionslinien

	F=Tumor-frei	N=Nichtinvasiver Tumor	I=Invasiver Tumor	Y=Nicht untersucht	
Oberflächlich-kapsulär	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Posterior	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Postero-lateral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anterior	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Apikal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Proximal-vesikal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Distal-urethral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Falls verbindliche Aussagen zur R-Klassifikation vorliegen:

Definitive R-Klassifikation

- ☐ Kein Residualtumor (R0)  
☐ Mikroskopischer nichtinvasiver Residualtumor (R1is)  
☐ Mikroskopischer invasiver Residualtumor (R1)  
☐ Nur positiver zytologischer Befund in Pleuraflüssigkeit (R1cy+)  
☐ Makroskopischer Residualtumor, mikroskopisch nicht bestätigt (R2a)  
☐ Makroskopischer Residualtumor, mikroskopisch bestätigt (R2b)

R ☐☐☐☐☐☐**Minimale Entfernung des Tumors von den Resektionsrändern (in mm)**

	Oberflächlich-kapsulär	Posterior	Postero-lateral	Oberflächlich	Posterior	Postero-lateral
Makroskopisch (XXX = F.A.)	_ _ _	_ _ _	_ _ _	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Mikroskopisch (XX = F.A.)	_ _	_ _	_ _	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	Apikal	Proximal-vesikal	Distal-urethral	Apikal	Proximal-vesikal	Distal-urethral
Makroskopisch (XXX = F.A.)	_ _ _	_ _ _	_ _ _	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Mikroskopisch (XX = F.A.)	_ _	_ _	_ _	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

**11. Begleitende High-grade-PIN**☐ Nein☐ Ja

Datum

Unterschrift



## Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönliche Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. med. habil. H. Wunderlich,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar geldwerte Leistungen von mir für die Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Leinefelde, den 3. Juni 2011

Felicitas Grünbeck





## Lebenslauf

Felicitas Bernolda Marita Grünbeck, geb. Hesse

geboren am 4. Dezember 1983 in Leinefelde

1989 bis 1993 Grundschule in Niederorschel

1993 bis 1999 Elisabeth-Gymnasium in Worbis

1999 bis 2002 Leibnitz-Gymnasium in Leinefelde

Allgemeine Hochschulreife 2002

2002 bis 2007 Studium der Humanmedizin in Göttingen

2007 bis 2008 Studium der Humanmedizin in Jena

Staatsexamen: 23. Oktober 2008

Januar 2009 bis August 2009 Assistenzärztin in der Abteilung Gynäkologie und Geburtshilfe des Eichsfeld Klinikums

Seit September 2009 Assistenzärztin in der Abteilung Urologie des Eichsfeld Klinikums

Leinefelde, den 3. Juni 2011

Felicitas Grünbeck



## Danksagung

Ich bedanke mich recht herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. habil. H. Wunderlich für die Unterstützung und für das in mich gesetzte Vertrauen. Er hat an der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena maßgeblich die Zusammenarbeit gefördert.

Weiterhin bedanke ich mich bei Herrn Chefarzt Dr. med. J. Alefelder für die Möglichkeit der unkomplizierten Zusammenarbeit mit der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena.

Dank gilt auch Frau PD Dr. med. habil. C. Tennstedt-Schenk für die wissenschaftliche Zusammenarbeit und die histologische Aufarbeitung der Präparate.

Für die liebevollen Zusprüche und Ermutigung möchte ich an dieser Stelle meiner Familie danken, die mir auch in schwierigen Phasen immer wieder Mut zugesprochen hat.

